

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Свойства веществ и материалов, полученных на основе хиральных молекул, зависят как от конфигурации преобладающего энантиомера, так и от энантиомерного состава. Поэтому получение хиральных соединений в нерацемическом виде является **актуальной задачей** современной науки и производства, особенно, если это касается физиологически активных соединений, лекарственных препаратов. Из трех известных подходов к энантиочистым соединениям (использование энантиочистого, часто имеющего природное происхождение, сырья, энантиоселективный синтез и разделение рацемических смесей) каждый имеет свои достоинства, однако наибольшую практическую значимость в настоящее время, по-видимому, приобретают два последних. Энантиоселективный синтез позволяет, применяя, как правило, металлоорганические хиральные катализаторы, превращать дешевое ахиральное сырье в энантиочистый продукт. Так, в последние 20 лет, благодаря работам К. Б. Шарплесса и Э. Н. Якобсена, органикам стали доступны в энантиочистом виде многие эпоксиды. В частности, (*R*)- и (*S*)- глицидолы являются на сегодняшний день одними из самых дешевых и широко доступных C₃-хиронов, что обуславливает рост их популярности в химии энантиочистых соединений. Разделение же рацематов позволяет получать оба энантиомера (или любой из двух) и, что очень важно, сохраняет существующую технологическую базу химической промышленности, в большинстве ориентированную на производство хиральных веществ в рацемическом виде. В связи с этим работа, посвященная поиску современных методов получения нерацемических биологически активных соединений, исходя из популярного в органической химии C₃-хирона - глицидола, является **актуальной**.

Среди широкого спектра новых возможностей использования глицидола многообещающими выглядят реакции гетероциклизации глицидола с активными геминальными дихлоридами. Расширение рамок этого нового общего метода синтетического использования глицидолов, привлечение новых типов реагентов, содержащих в своем составе две активные связи X-Cl (X = C, P, S), выявление регио- и стереохимических особенностей процесса и изучение возможностей дальнейшего синтетического использования образующихся аддуктов хорошо вписывается в задачи стереоселективного органического синтеза.

Аминоарилоксипропанола, получению которых уделено в работе значительное внимание, являются важным классом химических соединений, к которому принадлежат многие ценные биологически активные соединения. Так, в терапии сосудистых патологий широко используются селективные и неселективные блокаторы β-адренорецепторов (β-адреноблокаторы), принадлежащие к классу хиральных 1-алкиламино-3-арилоксипропан-2-олов, такие как пропранолол, тимолол, бетаксолол и др. Из двух энантиомеров полезную физиологическую активность в этом ряду проявляет, как правило, (*S*)-изомер. Поскольку сегодня лишь немногие из применяемых β-адреноблокаторов промышленно выпускаются в энантиочистом виде, к методам синтеза скалемических (нерацемических, обогащенных одним из энантиомеров или энантиочистых) β-адреноблокаторов сохраняется постоянное внимание.

Основным способом промышленного производства рацемических β -адреноблокаторов является получение глицидиларилловых эфиров из эпихлоргидрина с последующим раскрытием оксиранового кольца первичным амином. Получение же их в энантиоцистом виде проводится путем расщепления рацемических аминоспиртов через образование диастереомерных солей или эфиров, как правило с производными энантиоцистых винных кислот, либо для синтеза используется энантиоцистое природное сырье, как например, D-маннит в производстве антиглаукомного средства (S)-тимолола малеината. Каждый из этих способов не лишен недостатков и таким образом, сохраняется потребность в альтернативных схемах получения нерацемических аминоариллоксипропанолов, позволяющих в рамках единообразной последовательности синтетических операций, варьируя ограниченное число параметров, получать набор целевых продуктов заданной конфигурации.

Целью данной работы является синтез из глицидола биологически активных соединений, содержащих хиральный C_3 -скелет (адреноблокаторов из ряда аминоариллоксипропанолов, миорелаксантов из ряда ариллоксипропандиолов и других родственных соединений) заданной конфигурации в нерацемическом виде, а также разработка методов анализа энантиомерной чистоты целевых и близких по строению соединений.

Для этого предполагалось провести: а) Исследование взаимодействия глицидола с реагентами, содержащими в своем составе две активные геминальные связи X-Cl (X = C, P, S), что дает потенциальную возможность одновременного использования двух классических нуклеофилов - гидроксильной и эпоксидной функции, объединенных в одной молекуле исходного оксиранметанола, и выявить регио- и стереохимические особенности процесса для дальнейшего использования образующихся аддуктов при получении нерацемических практически полезных соединений. б) Расщепление на энантиомеры рацемических конечных и промежуточных продуктов, лежащих на пути синтеза физиологически активных C_3 -соединений различными способами; выявление в рядах ариллоксипропандиолов и аминоариллоксипропанолов соединений, кристаллизующихся в виде конгломерата для дальнейшего разделения методом вовлечения. в) Разработку хроматографических методов анализа энантиомерного состава хиральных аминоспиртов и эпоксидов.

Научная новизна работы. В работе систематически исследовано взаимодействие глицидола с фосгеном, оксалилхлоридом, разнообразными хлоридами P(III), P(IV) и P(V), тионил- и сульфурилхлоридами, приводящее к циклическим структурам - 1,3-диоксацикланам и 1,3,2-диоксатетероцикланам, которые ранее подобными методами не получались. Показано, что реакция протекает стереоселективно со строгим сохранением конфигурации C-2 атома исходных 2,3-эпоксиспиртов и преимущественно с обращением конфигурации C-3 атома глицидолов, обладающих центром хиральности при терминальном атоме углерода.

В опровержение укоренившейся точки зрения показано, что продукты взаимодействия глицидола с хлористым тионом, 2-оксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксатиоланы в реакциях с нуклеофилами феноксильного ряда подвергаются

замещению атома хлора в хлорметильном заместителе с сохранением тиоланового цикла. Предложена и отработана новая схема получения нерацемических алкиламиноарилоксипропанолов из глицидола, включающая образование циклических сульфитов как промежуточных продуктов.

В результате целенаправленного поиска конгломератов в ряду изученных соединений, впервые обнаружены 4 новых конгломерата, причем два из них являются лекарственными средствами, известными под непатентованными названиями гвайфенезин и мефенезин, а третье является гидрофторидом лекарственного средства пропранолол. Впервые методом рентгеноструктурного анализа (РСА) монокристаллов установлена молекулярная и кристаллическая структура некоторых изученных в работе гетеро- и карбоцикланов, пропандиолов, пропранолола-основания, его гидрогалогенидных солей. Впервые сопоставлены данные ИК-спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, РСА для кристаллических образцов гомохиральных и рацемических глицидил-*n*-толуолсульфоната, арилоксипропандиолов, пропранолола и его гидрохлорида. Выявлены структурные отличия рацемических образцов этих соединений от энантиочистых.

Предложен удобный метод анализа энантиомерного состава изученных в работе хиральных соединений, основанный на применении ЯМР ^{31}P спектроскопии. Впервые в качестве доступного, дешевого и удобного реагента для контроля энантиомерного состава хиральных спиртов методом ЯМР ^{31}P рекомендован циклический фосфорный реагент на основе диметиламида винной кислоты и 1,1'-бинафтилдиола. Впервые анализ энантиомерного состава хиральных соединений методом ЯМР ^{31}P спектроскопии с помощью дериватизирующих циклических фосфорорганических соединений распространен на монозамещенные оксираны.

На защиту выносятся следующие основные положения:

- Новый способ получения 4-галогенметил-1,3,2-диоксакарбо- и гетероцикланов взаимодействием глицидола с активными геминальными дигалогенидами.
- Новая схема получения нерацемических алкиламиноарилоксипропанолов из глицидола, включающая образование циклических сульфитов как промежуточных продуктов.
- Новые фосфорные реагенты на основе диметиламида винной кислоты и 2,2'-дигидрокси-1,1'-бинафталина для анализа энантиомерного состава хиральных Н-активных соединений, методика анализа энантиомерного состава эпоксидов методом ЯМР ^{31}P спектроскопии.
- Различные способы расщепления на энантиомеры рацемических конечных и промежуточных продуктов, лежащих на пути синтеза физиологически активных C_3 -соединений.

Практическая значимость работы состоит в том, что на основе изученных реакций глицидола с активированными *гем*-дихлоридами разработаны и стали доступными в органическом синтезе удобные способы получения различных замещенных 1,3-диоксолан-2-онов, 1,3,2-диоксафосфоланов, спирофосфоранов с Р-Н связью, 1,3,2-диоксатиоланов, 5-хлорметил-1,4-диоксан-2,3-дионон, диглицидилсульфитов и оксалатов. Использование скалемических глицидолов

дает возможность получения большинства описанных соединений в скалемическом виде с предсказуемой энантиомерной чистотой.

Предложена новая схема превращения 4-хлорметил-2-оксо-1,3,2-диоксатиоланов, синтетических аналогов эпихлоргидрина, в практически значимый класс соединений 4-арилоксиметил-2-оксо-1,3,2-диоксатиоланы. Разработаны новые синтетические подходы (через циклические арилоксиметилсульфиты) к получению лекарственных соединений сердечно-сосудистого назначения - нерацемических β -адреноблокаторов класса 1-алкиламино-3-арил- оксипропан-2-олов.

Предложенные методические разработки, позволяющие расщеплять рацемические смеси некоторых изученных в работе физиологически активных соединений на отдельные энантиомеры без использования вспомогательных хиральных добавок, открывают перспективы дальнейшего внедрения этих процессов в фармацевтической промышленности. И, наконец, в работе даны практические рекомендации по применению дериватизирующих фосфорсодержащих регентов для анализа энантиомерного состава нерацемических спиртов, аминоспиртов и оксиранов.

Совокупность полученных в диссертационной работе результатов и сформулированных на их основе выводов и теоретических положений, выносимых на защиту, является **крупным научным достижением в органической химии хиральных соединений**, которое заключается в разработке новых и адаптации известных методов, включающих использование тонких особенностей невалентных взаимодействий в кристаллической фазе для направленного получения нерацемических биологически активных соединений и их полупродуктов, а также реагентов для анализа их энантиомерного состава.

Личный вклад автора. Результаты экспериментальных исследований, включенные в работу, получены автором лично или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно провел анализ литературы, выбор объектов и методов исследования, поставил проблемы диссертации, обсудил и обобщил результаты диссертационной работы, сформулировал выводы и научные положения, выносимые на защиту. В ходе выполнения диссертационной работы соискатель в качестве одного из научных руководителей подготовил четырех кандидатов химических наук: Лазарев С. Н. (2000 г.), Пашагин А. В. (2000 г.), Новикова В. Г. (2002 г.), Савельев Д. В. (2004 г.).

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на Международных, Всесоюзных и Российских конференциях, симпозиумах, семинарах: на XI, XV и XVI Международных конференциях по химии соединений фосфора (Россия, Казань, 1996 г.; США, Цинциннати, 1998 г.; Япония, Сендай, 2001 г.), Международной научной конференции "Органический синтез и комбинаторная химия" (Москва, Звенигород, 1999 г.), на Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов» (Россия, Москва, 2001 г.), на IV Международном симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений (ISPM-IV) (Санкт-Петербург, 2002 г.), на XX Международном симпозиуме по химии сераорганических соединений (США, Флагстаф, 2002 г.), на XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003 г.),

на 2-ой Международной конференции «Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов» (Россия, Москва, 2003 г.), на 15-м Международном симпозиуме по хиральности (ISCD-15) (Япония, Шизуока, 2003 г.), на IV Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, 1997 г.), V Всероссийском семинаре по спектроскопии ЯМР памяти В. Ф. Быстрова (Москва, 1997), XX Всероссийской конференции по химии и технологии органических соединений серы (Казань, 1999 г.), на итоговых конференциях Казанского научного центра РАН (Казань, 1996-2004 г.г.).

Публикации. Основное содержание работы изложено в 50 публикациях, в том числе 31 статье в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах, 17 тезисах докладов, 1 патенте и 1 заявке на патент Российской Федерации.

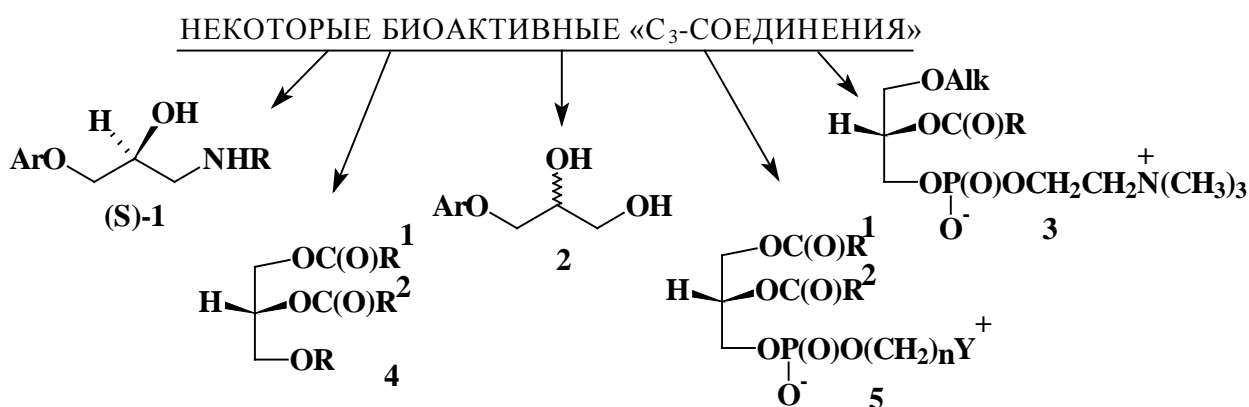
Объем и структура работы. Работа оформлена на 315 страницах, содержит 29 таблиц, 41 рисунок и 50 схем реакций. Она состоит из введения, 5 глав, выводов, списка литературы, включающего 439 наименований.

Глава 1 посвящена изучению реакционной способности глицидола, выяснению общности протекания процессов гетероциклизации при взаимодействии глицидола с активными геминальными дихлоридами. Глава состоит из 4-х разделов. В первом разделе приводятся литературные данные по известным реакциям, характерным для эпокиспиртов. В 3-х других разделах обсуждаются результаты собственных исследований по взаимодействию глицидола с некоторыми хлоридами кислот фосфора, хлорангидридами карбоновых кислот и оксихлоридами серы. В главе 2, состоящей из 2-х разделов, имеется литературный обзор, посвященный методам получения нерацемических β -адреноблокаторов; во втором разделе предлагается собственная схема получения аминоспиртов с использованием циклических сульфитов. Глава 3 посвящена проблеме разделения рацемических производных глицидола на энантиомеры, причем особое внимание уделено кинетическому разделению и методу спонтанного разделения при кристаллизации. В главе 4 приводятся литературные сведения по анализу энантиомерного состава хиральных соединений, особенно методом ЯМР ^{31}P , результаты собственных исследований и практические рекомендации для проведения такого рода анализа. Глава 5 представляет собой описание проделанного эксперимента. В заключении сформулированы основные результаты и выводы диссертационной работы.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН «Направленный синтез и выделение химических соединений с уникальными свойствами и веществ специального назначения. Биологически активные синтетические и природные соединения и низкомолекулярные биорегуляторы. Зависимость структура – свойство» и «Теория химической связи, механизмы химических реакций, реакционная способность, структура и свойства химических соединений, стереохимия, кристаллохимия» по теме «Нерацемические лекарственные средства и вспомогательные вещества для их получения и анализа» (№ гос. регистрации 01.20.00 05798). Финансовую поддержку работе оказал Российский фонд фундаментальных исследований (грант № 03-03-33084).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Несимметрично замещенное трехуглеродное звено с хиральным центральным фрагментом входит в состав большого количества биоактивных молекул. Достаточно упомянуть многочисленное семейство блокаторов β -адренорецепторов класса 1-алкиламино-3-арилокси-2-пропанолов (*S*)-(1), семейство фунгицидов и миорелаксантов 3-арилокси-1,2-пропандиолов (2), фактор активации тромбоцитов (ФАТ) (3), в ряду аналогов которого найдены эффективные противораковые препараты. К этому же типу биологически активных соединений принадлежат липиды (4) и фосфолипиды (5), основной материал клеточных мембран.



Описано множество способов получения отдельных представителей соединений 1-5 в нерацемическом виде, при этом глицидол и его производные являются важнейшими С₃-строительными блоками, применяющимися в синтезе многих биологически активных соединений.

В молекуле глицидола все три атома углерода могут выступать центрами нуклеофильной атаки, а кислородный атом гидроксильной группы сам является активным нуклеофилом. Такая разнообразная реакционная способность делает глицидол востребованным реагентом в органическом синтезе.

1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЛИЦИДОЛОВ С АКТИВНЫМИ ГЕМИНАЛЬНЫМИ ДИХЛОРИДАМИ - ПУТЬ К 1,3-ДИОКСАЦИКЛАНАМ

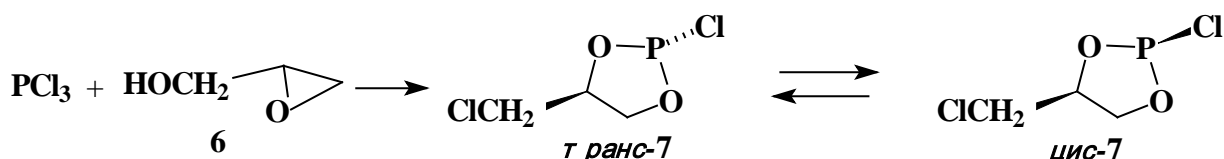
Обычная, широкая практика использования глицидолов в органическом синтезе основана на последовательном и раздельном вовлечении гидроксильной и эпоксидной функции молекулы. Для этого часто приходится прибегать к применению защитных либо активирующих групп.

Достаточно часто одни и те же реагенты, в одних условиях замещающие спиртовый остаток глицидола своей активной функцией, в других условиях этой же функцией способны присоединиться к оксирановому фрагменту. В настоящей работе изучено взаимодействие глицидолов с соединениями, несущими в молекуле сразу две таких функции, - с активированными фосфор-, углерод- и серусодержащими дихлоридами.

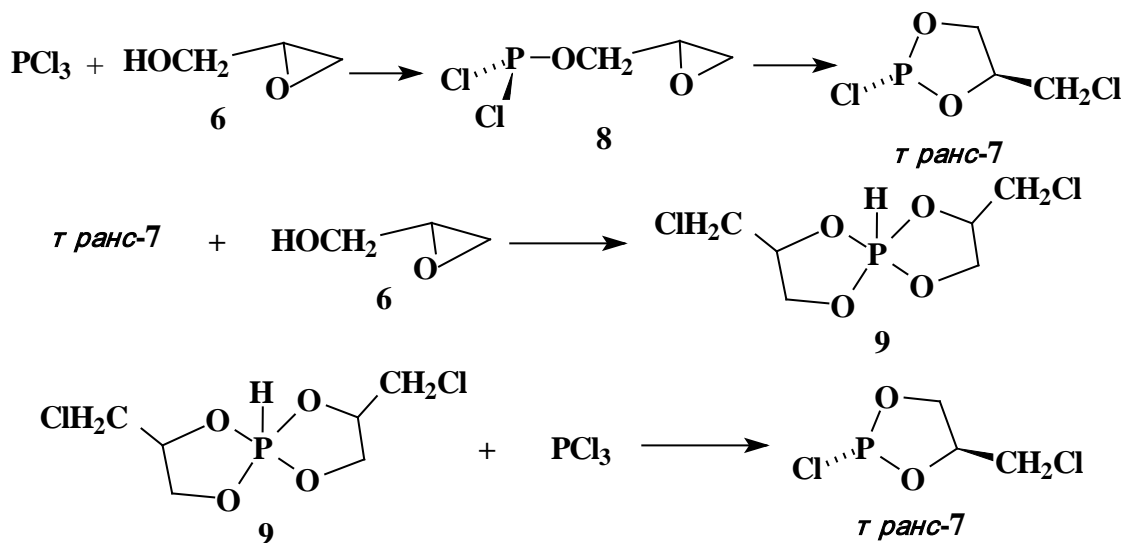
1.1. Взаимодействие глицидола с хлорангидридами кислот фосфора

1.1.1. Взаимодействие глицидола с треххлористым фосфором

Перегнанный продукт взаимодействия при -70°C эквимолекулярных количеств глицидола (**6**) и треххлористого фосфора представляет собой смесь *транс*- и *цис*-2-хлор-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфоланов (**7**) (δ_{P} 171.5 и 170.0 м.д.) в соотношении от 1 : 0.3 до 1 : 0.5. Однако непосредственно в ходе реакции рацемического глицидола **6** с PCl_3 без основания образуется только *транс*-изомер. Второй диастереомер появляется после часа выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре, и только через три дня изомерный состав смеси становится идентичным составу перегнанного продукта.



Результаты исследования этой реакции методом низкотемпературной спектроскопии ЯМР ^{31}P согласуются со следующей схемой химических превращений.

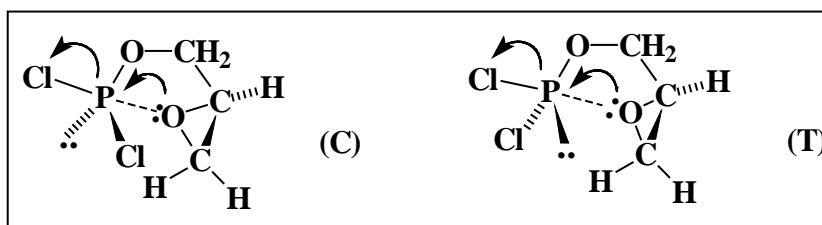


После замещения одного из гомотопных атомов хлора хиральной молекулой глицидола PCl_3 превращается в моноглицидилдихлорфосфит (**8**). Кислородный атом оксиранового кольца внутримолекулярно замещает один из атомов хлора (теперь уже диастереотопных) в короткоживущем интермедиате **8**, диастереоселективно образуя цикл *транс*-**7**. Монохлорфосфит *транс*-**7** далее реагирует с находящимся в смеси глицидолом **6** с образованием спирогидрофосфорана **9** (δ_{P} -26 м.д.). С повышением температуры этот фосфоран взаимодействует с PCl_3 , стереоселективно регенерируя *транс*-фосфолан **7**. Все описанные процессы, включая изомеризацию *транс*-**7**, протекают одновременно с разными скоростями по мере того, как появляются и/или остаются их участники. Эту схему мы подтвердили серией независимых экспериментов. Так, если к раствору PCl_3 в хлористом метиле без основания добавить двойной избыток раствора глицидола при -70°C , то основным продуктом такой ре-

акции становится фосфоран **9**. Образование спирофосфорана **9** наблюдается и при взаимодействии перегнанного образца диоксафосфолана **7** с эквимолярным количеством глицидола при той же температуре. И наконец, когда очищенный гидрофосфоран **9** взаимодействует с эквимолярным количеством треххлористого фосфора, то с высокими выходами образуется хлорфосфит **7** в виде смеси диастереомеров. Таким образом, на базе глицидола и PCl_3 можно гладко получать либо гидрофосфораны, либо циклические хлорфосфиты.

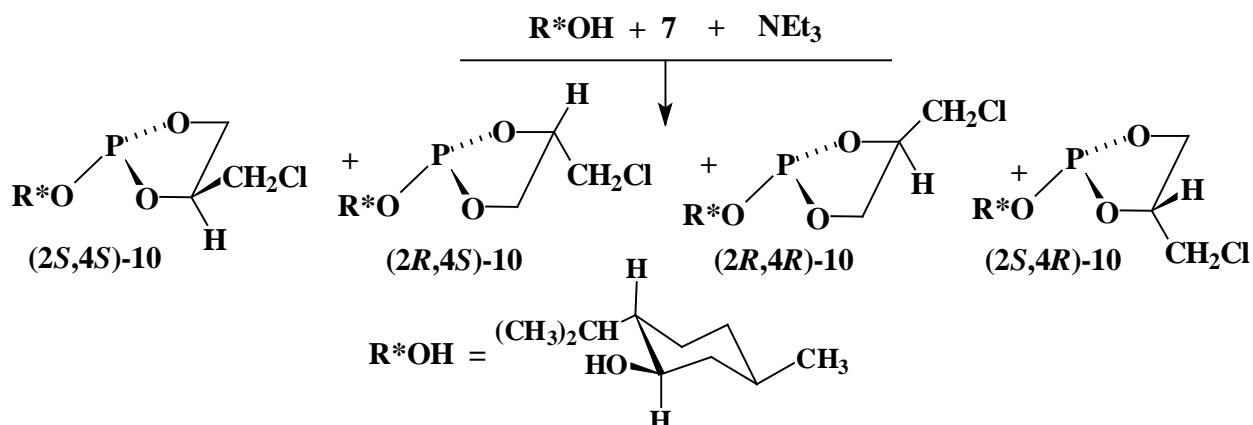
Если считать, что взаимодействие (в данном случае внутримолекулярное) оксиранов с хлоридами P(III) протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$, то наблюдаемую в этой реакции диастереоселективность можно объяснить с привлечением следующих аргументов. В переходном состоянии связь с уходящей группой (P-Cl, уходящая группа – Cl) и нуклеофильный атом кислорода эпоксидного цикла должны оказаться на одной прямой. Это достигается двумя способами, схематично изображенными ниже:

Структура (C), из которой образуется *цис*-диоксафосфолан, испытывает сильные стерические взаимодействия между сохраняющимся атомом



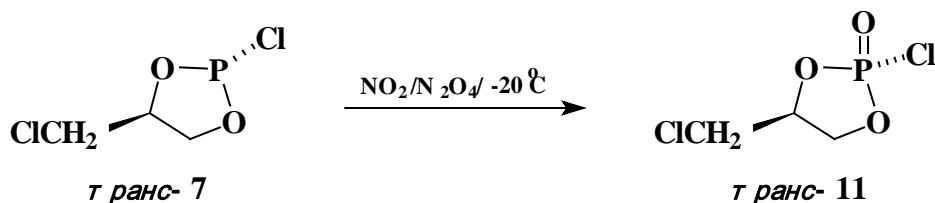
хлора и метиленовым звеном эпоксидного цикла. От этих неблагоприятных взаимодействий практически свободна структура (T), из которой образуется *транс*-диоксафосфолан. Приблизительный расчет методом молекулярной механики позволил оценить дестабилизацию структуры C по сравнению с T более, чем в 10 ккал/моль, то есть протекание реакции через структуру C маловероятно.

Циклические фосфиты **7** получают в реакции PCl_3 с рацемическим глицидолом в виде четырех попарно вырожденных стереоизомеров. Если хлор у атома фосфора заместить хиральной молекулой спирта (-)-ментола, то получающиеся при этом четыре диастереомера 2-((1*R*,2*S*,5*R*)-ментилокси)-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфолана (**10**) с различными конфигурациями P-2 и C-4 атомов, изображенные на следующей схеме, самостоятельно проявляются в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ в виде двух пар сигналов (δ_{P} 140.5, 140.8 и 144.5, 144.6 м.д.).



Обработка (-)-ментолом хлорфосфитов **7**, полученных из скалемического (*S*)-глицидола, приводит к фосфитам (2*S*,4*S*)- и (2*R*,4*S*)-**10**, представленным в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ лишь двумя сигналами с δ_{P} 140.7 и 144.6 м.д. Этот факт говорит о том, что раскрытие эпоксидного кольца протекает стереоселективно: конфигурация С-4 атома в образующихся 1,3,2-диоксафосфоланах та же, что и у С-2 атома исходного глицидола.

В целом, высокая регио- и диастереоселективность, сопряженная с сохранением энантиомерной чистоты углеродной части в продуктах, делает реакцию глицидола с PCl_3 интересной и перспективной для последующих синтетических разработок. Основной проблемой при этом является сохранение единственной конфигурации фосфорного центра. Проведенное нами окисление смеси диастереомерных диоксафосфоланов **7** окислами азота или озонотоксической смесью при УФ облучении (метод Э.Е. Нифантьева с сотр.) позволяет получать циклический хлорфосфат в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров **11** (δ_{P} 19.9 и 20.0 м.д.). Окисление же чистого *транс*-**7** приводит к единственному изомеру хлорфосфата *транс*-**11** (δ_{P} 19.9 м.д.):

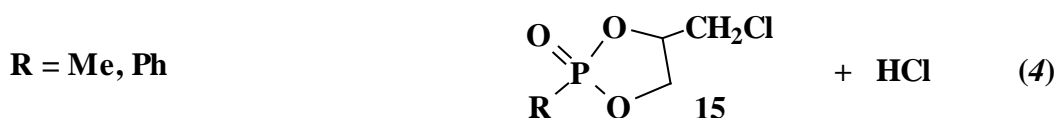
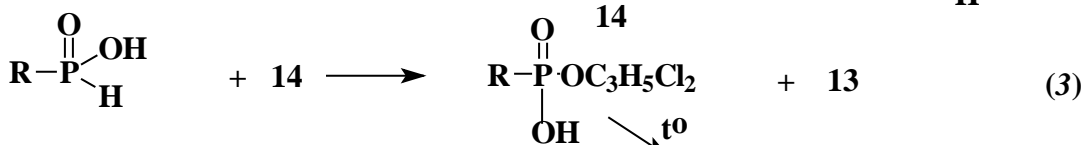
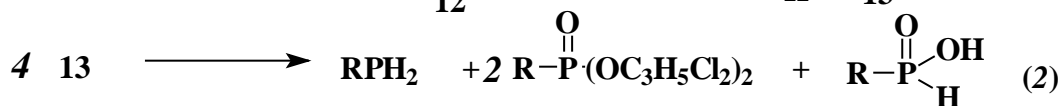
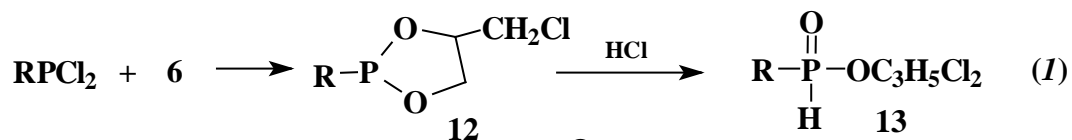


Однако, при масштабировании процесса (количество исходного реагента больше 0.01 моля) получается смесь *цис*- и *транс*-изомеров **11**.

Диоксафосфолановые производные **7** и **11** в качестве фосфорилирующих реагентов находят применение в синтезе аналогов глицерофосфатидов.

1.1.2. Взаимодействие глицидола с метил- и фенилдихлорфосфинами

В реакции глицидола с метил и фенилдихлорфосфинами на первой стадии образуются метил- и фенилфосфониты (**12**), которые далее участвуют в быстрых вторичных процессах, приводящих к продуктам их окисления и диспропорционирования.

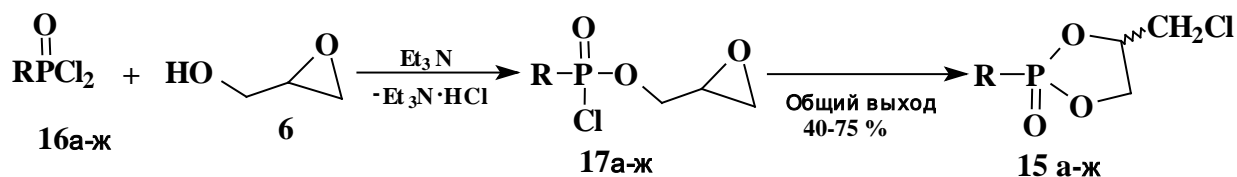


Идентификация даже части продуктов взаимодействия дихлорфосфинов с глицидолом указывает на сложный характер протекания этой реакции. Мы полагаем, что ключевую роль в сложной последовательности процессов, сопровождающих реакцию RPOCl_2 с глицидолом, играют гидрофосфорильные соединения (**13**), которые могут образоваться несколькими путями, один из которых связан с раскрытием фосфонитов **12** хлористым водородом. При этом реакции (1) и (2) быстро протекают при комнатной температуре, а реакции (3) и (4) требуют определенной термической активации. Реакция (2) формально отражает процесс диспропорционирования неполного эфира фосфонистой кислоты **13** с образованием фосфина, фосфоната (**14**) и фосфонистой кислоты.

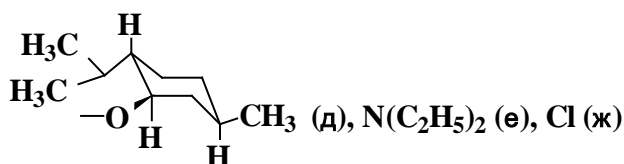
Легкость протекания вторичных процессов с участием HCl , сопровождающих данную реакцию, делает ее непригодной для препаративного синтеза.

1.1.3. Взаимодействие глицидола с дихлорангидридами кислот $P(IV)$

На первой стадии взаимодействия эквимолекулярных количеств глицидола, триэтиламина и дихлорангидридов кислот фосфора RP(O)Cl_2 (**16a-ж**) образуются моноглицидиловые эфиры соответствующих кислот фосфора (**17a-ж**), которые далее претерпевают внутримолекулярную циклизацию, приводящую исключительно к 2-R-2-оксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфоланам (**15a-ж**) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров.



$\text{R} = \text{CH}_3$ (а), CH_2Cl (б), C_6H_5 (в), $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (г),



Соотношение интенсивностей слабопольного и сильнопольного сигналов диастереомерных диоксафосфоланов в спектрах ЯМР ^{31}P составляет около 2.2 : 1 для **15б**, около 1.3 : 1 для **15а,в** и около 1 : 1.1 для **15г,е**. Оценку диастереомерного состава диоксафосфоланов **15ж** затруднительно осуществить из-за очень малой разницы в химических сдвигах ($\Delta\delta \sim 0.04$ м.д.) сигналов ядер фосфора. Соотношение интенсивностей сигналов может быть связано как с диастереоселективностью каждой стадии реакции, так и со стабильностью конечных продуктов.

Взаимодействие дихлорфосфонатов **16a-в** с глицидолом **6** протекает экзотермично при -30°C . Несколько менее реакционноспособны дихлорфосфаты **16г,д**. Они требуют несколько часов кипячения в эфире или несколько дней перемешивания при комнатной температуре. Взаимодействие амидодихлорфосфата **16е** с глицидолом **6** протекает только при кипячении в бензоле.

Устойчивость промежуточных глицидиловых эфиров **17** также закономерно изменяется. Эфиры хлорфосфоновых кислот **17а-в** нестабильны и превращаются в соответствующие диоксафосфоланы **15а-в** уже в процессе разработки. Более стабильны этил- и ментилхлорфосфаты **15г,д**. Их удается выделить в достаточно чистом виде удалением растворителя из реакционной массы. В ПМР спектрах этих соединений наблюдаются характерные мультиплеты оксианового фрагмента в области 2.5 - 2.9 м.д. (2H) и 3.0 - 3.4 м.д. (1H). Эфиры **17г,д** полностью превращаются в диоксафосфоланы **15г,д** либо в процессе перегонки, либо через несколько дней выдерживания их в органическом растворителе при комнатной температуре. Поскольку реакция для амидодихлорфосфата **16е** проводилась при повышенной температуре, промежуточный глицидиловый эфир **17е** успевал полностью превратиться в конечный диоксафосфолан **15е**.

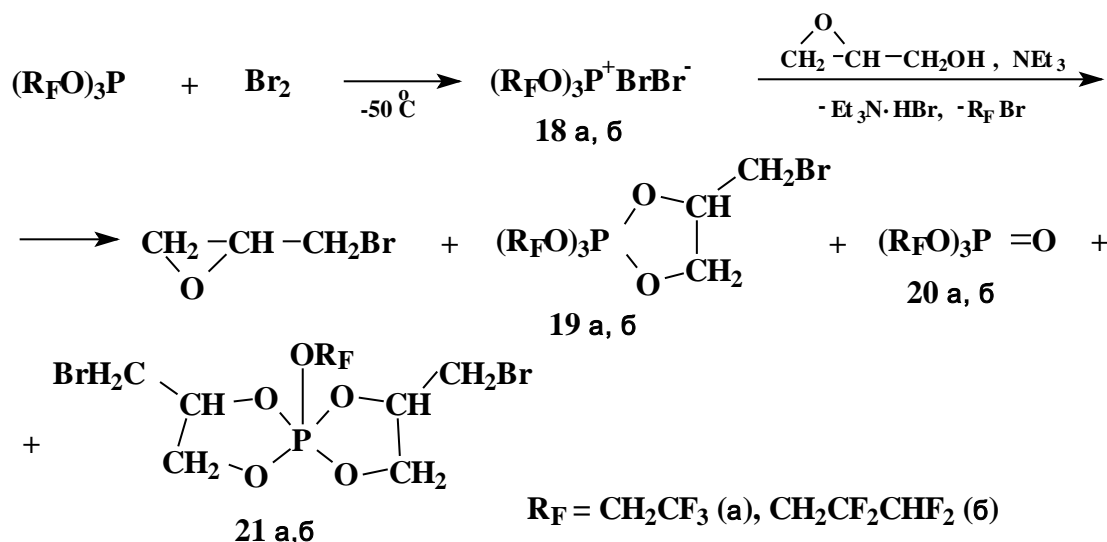
Взаимодействие глицидола **6** с POCl_3 протекает при -30°C . В сырой реакционной смеси содержится 2-хлор-1,3,2-диоксафосфолан **15ж** и моноглицидиловый эфир **17ж**. Последний полностью превращается в **15ж** через несколько суток выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре.

Реакция рацемического глицидола **6** с энантиочистым **16д** приводит к четырем диастереомерам **15д** ($\delta_{\text{P}} = 14.97, 14.90, 14.80, 14.77$ м.д.). В реакции глицидола (*S*)-**6** получаются лишь два диастереомера ($\delta_{\text{P}} = 14.47$ и 14.42 м.д.). Это означает, что раскрытие эпоксидного кольца протекает без рацемизации хирального С-2 центра молекулы глицидола. Региоспецифичность реакции и отсутствие рацемизации углеродного фрагмента позволяют предположить, что стадия замыкания диоксафосфоланового кольца протекает стереоспецифично.

Таким образом, по реакции глицидола с хлорангидридами фосфоновых или фосфорной кислот можно препаративно получать циклические фосфонаты и фосфаты.

1.1.4. Галогенквазифосфониевые соли в реакциях с глицидолом

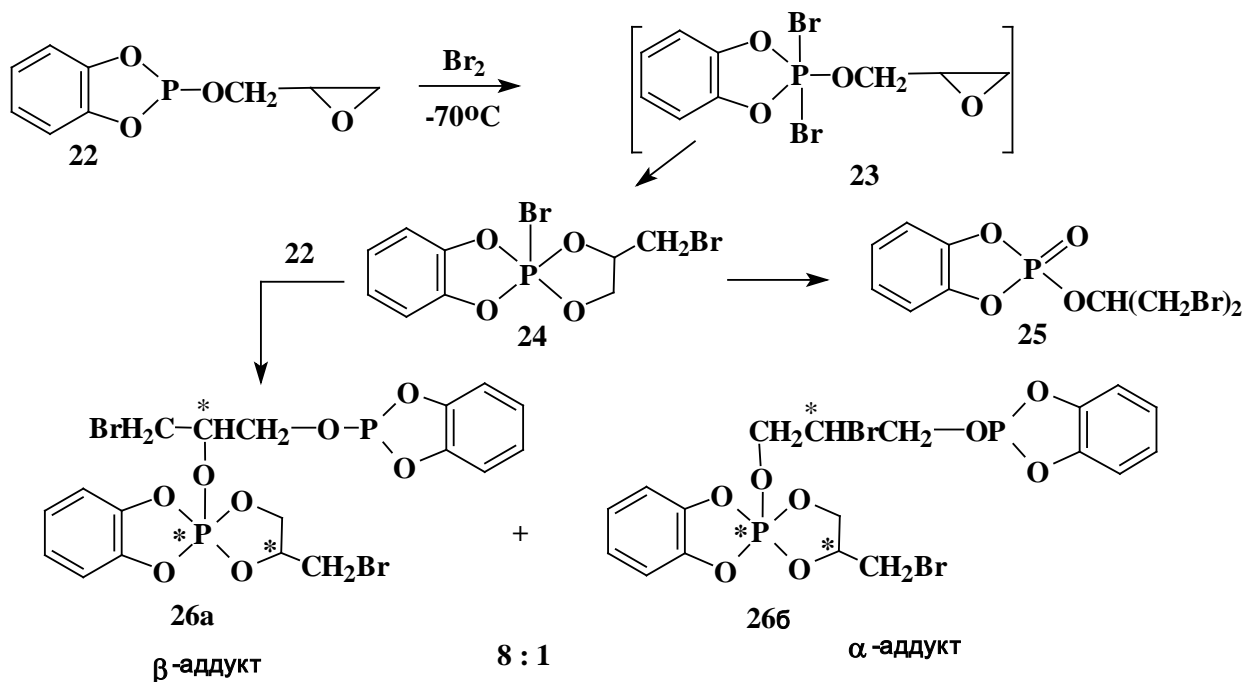
Похожим образом, с региоселективным образованием замещенного диоксафосфоланового фрагмента, реагируют с глицидолом галогенквазифосфониевые соли (**18**) при температуре -50°C в присутствии органического основания (эфир; соотношение исходных реагентов - фосфониевая соль, глицидол, триэтиламин - 1 : 1 : 1). Основным продуктом этой реакции является 2,2,2-трис(фторалкокси)-4-бромметил-1,3,2-диоксафосфолан (**19**) (40-50%), который образуется с высокой региоселективностью, приводя исключительно к продуктам β -раскрытия эпоксидного цикла по связи $\text{O}-\text{CH}_2$. Среди фосфорсодержащих продуктов реакции были идентифицированы также трис(фторалкил)фосфаты (**20**) (40-45%) и небольшие количества спирофосфоранов (**21**).



Обнаруженная внутримолекулярная реакция эпоксидного кольца с P-Hal фрагментом является простым способом получения соединений, содержащих 4-галогенметил-1,3,2-диоксафосфолановый фрагмент.

1.1.5. Особенности внутри- и межмолекулярного взаимодействия некоторых галогенидов пентакоординированного атома фосфора с пирокатехинглицидилфосфитом

Соединения P(V) с активными связями P(V)-Hlg легко взаимодействуют с оксирановым циклом в интервале температур от -70°C до 20°C с образованием продуктов присоединения. Внутримолекулярный вариант раскрытия оксиранового цикла галогенидом P(V) исследован нами при взаимодействии 2-(2,3-эпоксипропил)-4,5-бензо-1,3,2-диоксафосфолана (**22**) с бромом в соотношении 1 : 1.



Когда раствор глицидилфосфита **22** в сухом CH_2Cl_2 добавляется к избытку брома в этом же растворителе при -70°C , то их взаимодействие, через образование промежуточного глицидил(*o*-фенилендиокси)дибромфосфорана (**23**), региоселективно приводит к 2-бром-2,2-(*o*-фенилендиокси)-4-бромметил-1,3,2-диоксафосфолану (**24**). Фосфоран **24** устойчив в растворе и в спектрах ЯМР ^{31}P характеризуется группой сигналов с δ_{P} $-26 \div -28$ м.д., соответствующих изомерам с разным взаимным расположением связей $\text{P}-\text{Br}$ и $\text{C}-\text{CH}_2\text{Br}$. При попытке получить фосфоран **24** в индивидуальном виде удалением растворителя в вакууме или перегонкой реакционной смеси основным выделенным продуктом (85%) является кристаллический 2-бром-1-бромметилэтил-2-фениленфосфат (**25**) (δ_{P} 12.0 м.д.).

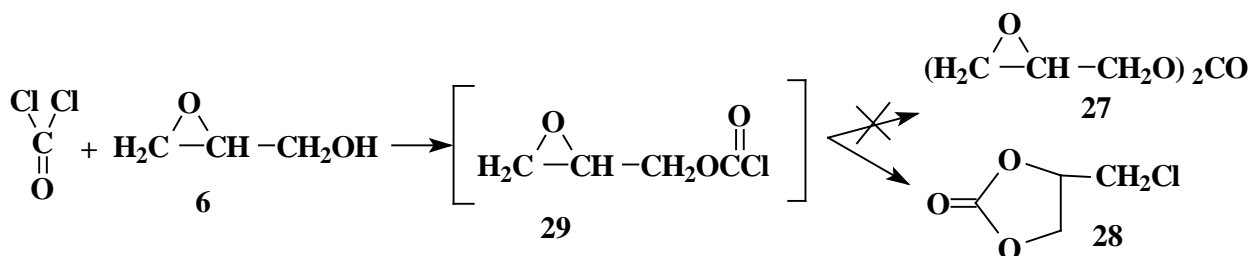
Межмолекулярное присоединение производных $\text{P(V)}-\text{Hlg}$ к монозамещенному оксирановому циклу *o*-фениленглицидилфосфита **22** протекает с несколько меньшей селективностью и, в зависимости от соотношения исходных реагентов, может приводить к образованию разветвленных фосфоранилированных фосфоранов и фосфитов. Так, при добавлении брома к двукратному избытку глицидилфосфита **22** основным (75-90%) направлением трансформации промежуточных фосфоранов **23**, **24** является межмолекулярное присоединение к эпоксидному циклу избыточного фосфита. При этом образуются β - и α -аддукты (**26 а,б**) к которым относится группа сигналов в спектре ЯМР ^{31}P $\delta_{\text{P(III)}}$ $127 \div 128$ и $\delta_{\text{P(V)}}$ $-28 \div -30$ м.д..

В целом, взаимодействие активных гемеинальных дихлоридов фосфора с глицидолом является новым общим способом образования 1,3,2-диоксафосфацикланов.

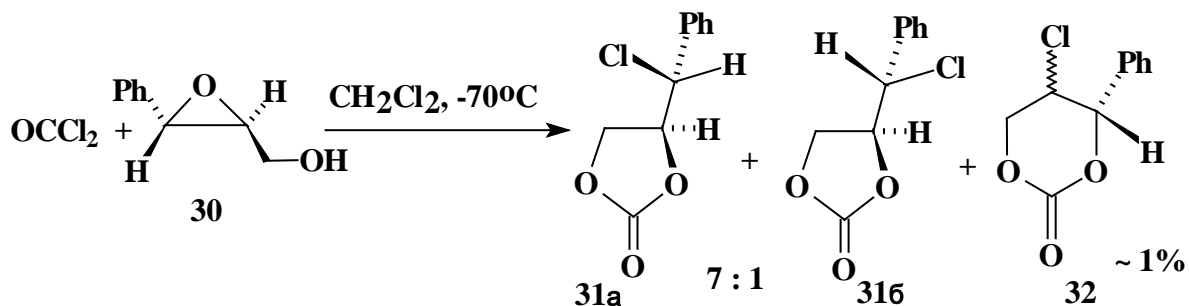
1.2. 1,3-Диоксакарбоцикланы из глицидола и хлорангидридов карбоновых кислот

1.2.1. Взаимодействие глицидола с фосгеном

Продукт двойного замещения атомов хлора в молекуле фосгена на глицидильный остаток, диглицидилкарбонат (**27**), нам не удалось получить ни пропуская газообразный фосген в избыток глицидола **6** в смеси с триэтиламинном, ни добавляя к подобной смеси раствор фосгена в хлористом метиле, ни при обратном порядке смешения реагентов. Во всех случаях был выделен единственный продукт - 4-хлорметил-1,3-диоксолан-2-он (**28**). Образование промежуточного глицидилхлорформиата (**29**) в условиях реакции ($-70 \div 0^\circ\text{C}$) не зафиксировано.



Образование в реакции глицидола с фосгеном единственного пятичленного карбоната **28** свидетельствует о высокой региоселективности раскрытия эпоксидного кольца в описываемых условиях реакции. Для выяснения ее стереохимических особенностей мы исследовали взаимодействие фосгена со скалемеическим 3-замещенным глицидолом - (2*S*,3*S*)-3-фенил-2,3-эпоксипропан-1-олом (**30**). Его реакция с фосгеном приводит к двум диастереомерам в соотношении 7:1.



Основной изомер (**31a**) выделяется в кристаллическом виде. Исследование его методом рентгеноструктурного анализа подтвердило строение аддукта как пятичленного карбоната, а исследование аномального рассеяния кристаллом рентгеновского излучения позволило определить абсолютную конфигурацию молекулы, и таким образом идентифицировать основной изомер как (4*S*)-4-((1*R*)-1-фенил-1-хлорметил)-1,3-диоксолан-2-он **31a**, в котором конфигурация атома С-2 исходного глицидола сохранена, а конфигурация атома С-3 обращена (рис. 1).

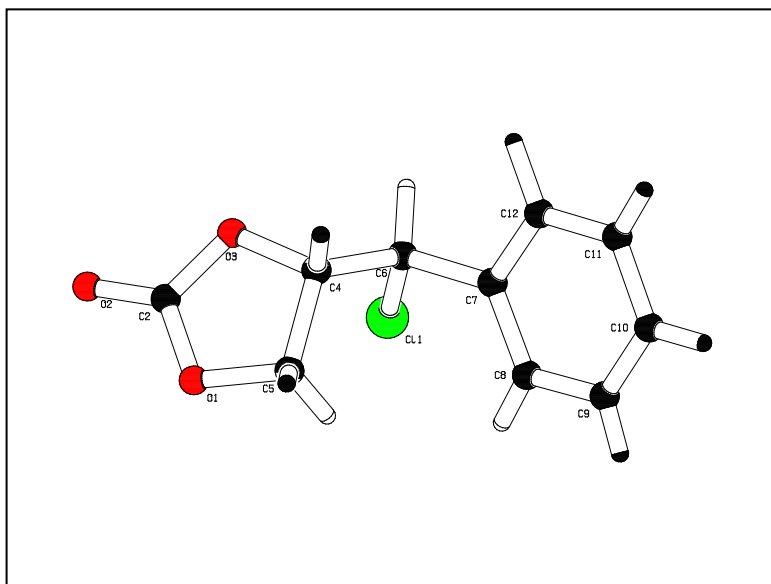


Рис.1. Пространственное строение молекулы **31a**.

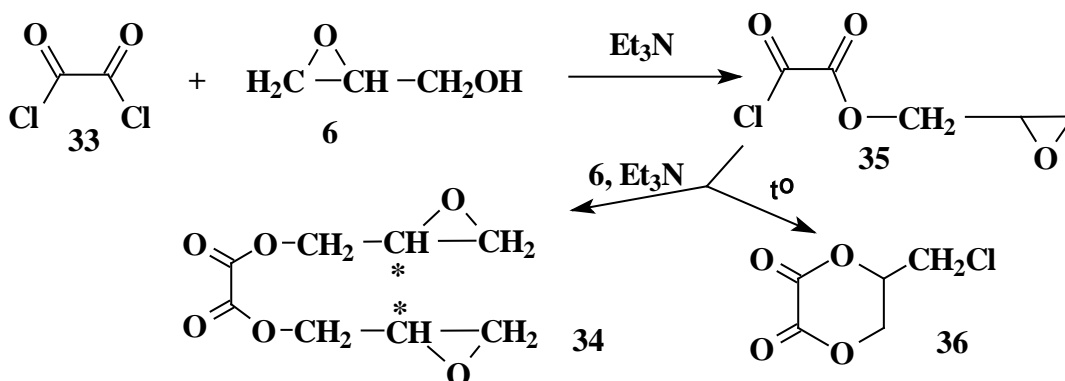
При взаимодействии фосгена с эпоксиспиртом **30** возможно раскрытие эпоксидного кольца по двум направлениям с образованием пятичленных карбонатов (**31a,б**) с экзоциклическим хлорбензильным фрагментом и шестичленных циклических карбонатов, 4-фенил-5-хлор-1,3-диоксан-2-онов

(**32**). Однако общее количество продукта **32** не превышает 1%, что свидетельствует о высокой региоселективности данной реакции.

1.2.2. Взаимодействие глицидола с оксалилхлоридом

Взаимодействие оксалилхлорида (**33**) с двукратным избытком глицидола в присутствии двух эквивалентов триэтиламина в сухом хлористом метиле при -45°C приводит к образованию кристаллического диглицидилоксалата (**34**) с выходом 65%. Изменение соотношения реагентов (оксалилхлорид :

глицидол : Et₃N = 1:1:1) приводит к образованию промежуточного глицидил-хлороксалата (35), который при непродолжительном кипячении в бензоле дает 5-хлорметил-1,4-диоксан-2,3-дион (36) с выходом 93%.

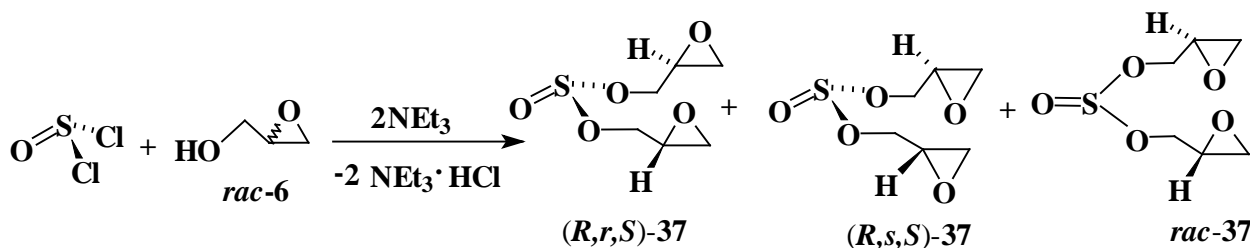


Образование 5-замещенных 1,4-диоксан-2,3-дионов по реакции оксалилхлорида с вицинальными диолами изучалось ранее в литературе. Было показано, что во всех случаях замыкание шестичленного цикла идет параллельно с элиминированием CO, и конечными продуктами реакций являются смеси ожидаемых диоксандионов и пятичленных циклических карбонатов. Взаимодействие оксалилхлорида с глицидолом протекает селективнее, чем с диолом, и приводит к более чистому продукту.

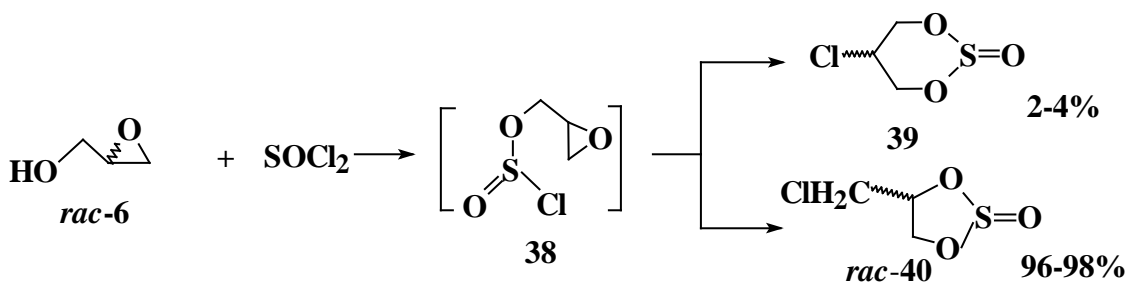
1.3. 1,3,2-Диоксатиоланы из глицидола

1.3.1. Взаимодействие глицидола с оксихлоридами серы

Основным продуктом взаимодействия тионилхлорида с избытком рацемического глицидола **6** в присутствии двух эквивалентов триэтиламина является смесь диастереомерных диглицидилсульфитов (37). При этом определенное по спектрам ЯМР ¹³C соотношение двух ахиральных *мезо*-продуктов, (*R,r,S*)-(37) и (*R,s,S*)-(37), и рацемического хирального сульфита *rac*-(37) составляет ~ 1:1:2.

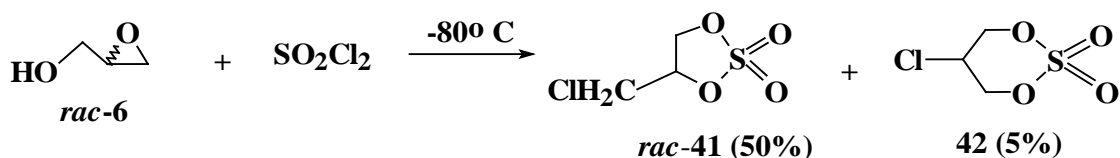


Когда же реакцию *rac*-6 с SOCl₂ проводили в эквимольном соотношении в присутствии 1 экв. NEt₃ или вообще без основания, образующийся на первом этапе неустойчивый моноглицидилхлорсульфит (38) стабилизируется путем внутримолекулярного раскрытия оксираного цикла. Этот процесс может приводить как к шести- (39), так и к пятичленным диоксатиоцикланам (40). Общий выход циклических сульфитов после однократного фракционирования достигает 90%.



В спектре ЯМР ^{13}C этой смеси основными являются сигналы (96-98% от общей интегральной интенсивности) рацемических *цис*- и *транс*-4-хлорметил-2-оксо-1,3,2-диоксатиоланов **40** в соотношении $\sim 1 : 1.4$. Значительно менее интенсивные сигналы (общая интенсивность 2-4%) с δ_{C} 46.92 и 51.64 м.д. (CHCl) и 60.87 и 60.20 м.д. (OCH_2) принадлежат соответственно *цис*- и *транс*-5-хлор-2-оксо-1,3,2-диоксатианам **39** в соотношении $\sim 3 : 1$.

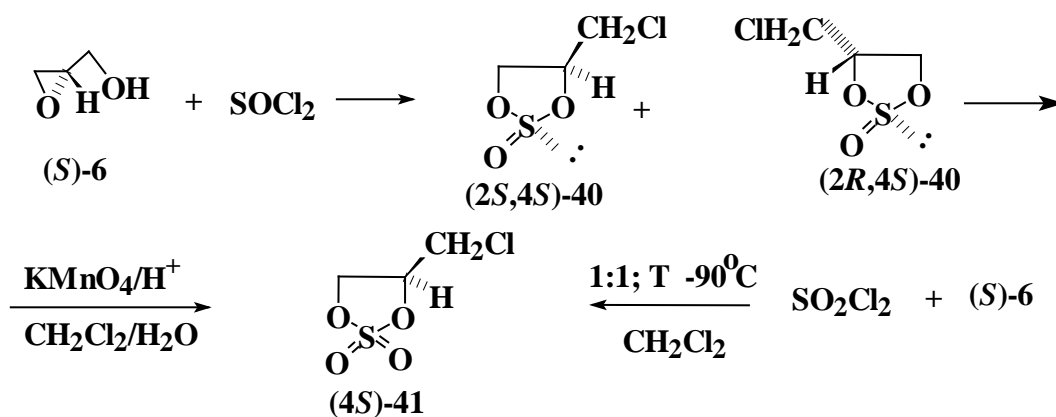
Проведение реакции рацемического глицидола **6** с хлористым сульфуром в тех же условиях, что и с SOCl_2 , приводит к получению вязкого серусодержащего полимерного продукта неуставленного состава. Варьируя условия реакции, нам не удалось получить диглицидилсульфат, но 4-хлорметил-2,2-диоксо-1,3,2-диоксатиолан (**41**) образуется с выходом $\sim 50\%$ при смешении эквимольных количеств *rac*-6 и SO_2Cl_2 при -70°C без основания. При этом в спектре ЯМР ^{13}C выделенного продукта, наряду с сигналами соединения **41**, наблюдаются сигналы с δ_{C} 46.74 (CH_2Cl) и 76.38 м.д. (OCH_2), которые принадлежат 5-хлор-2,2-диоксо-1,3,2-диоксатиану (**42**), образующемуся в количестве 5%.



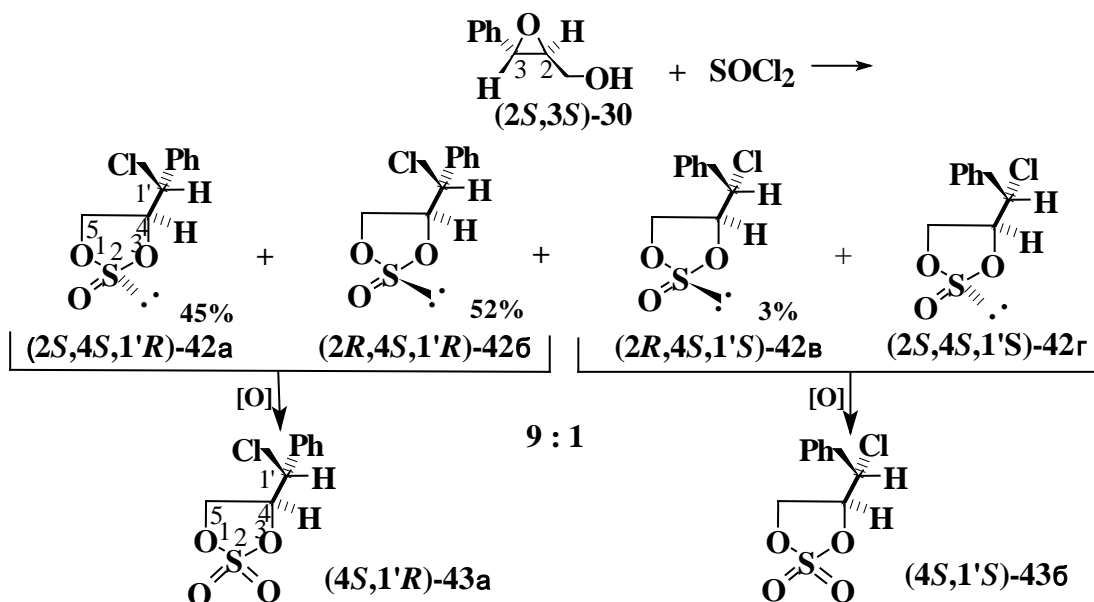
С целью выделения более чистого сульфата **41** мы окислили смесь диастереомерных сульфитов **40** доступным KMnO_4 в двухфазной системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. Двухстадийное получение продукта **41** из глицидола **6** и SOCl_2 может быть осуществлено как «one pot» процедура, без предварительного выделения сульфитов.

Каждый из диастереомерных *цис*- и *транс*-сульфитов **40**, полученных при взаимодействии нерацемического (*S*)-глицидола (*ee* 90%) с хлористым тионилем, был выделен методом колоночной хроматографии в индивидуальном виде и охарактеризован спектроскопией ЯМР ^{13}C и ^1H . Хроматографически определенный на колонке Supelco- β -Dex-120 энантиомерный избыток образовавшегося *транс*-хлорметилдиоксолана составил 89.3 %, что свидетельствует о стереоселективном протекании реакции.

Скалемический сульфат (4*S*)-**41** получен нами как прямым сульфатированием глицидола (*S*)-**6** сульфурилхлоридом, так и окислением смеси изомерных (4*S*)-**40**:



Взаимодействие хлористого тионила с энантиочистым эпоксициклическим спиртом **30** приводит к образованию четырех стереоизомеров, двух основных и двух минорных. По данным ЯМР ^{13}C , общее количество первой пары изомеров относится к общему количеству второй пары изомеров как 9:1.



Внутри каждой из пар различия связаны с конфигурацией пирамидального атома серы, которые исчезают после окисления реакционной смеси с образованием только двух стереоизомерных циклических сульфатов (**43а,б**) в соотношении $> 9:1$. Из смеси четырех изомерных сульфитов три (**42а-в**) удается выделить в индивидуальном виде, причем изомер (**42а**), первым выходящий из хроматографической колонки, оказывается кристаллическим. Кристаллизуется и основной изомер **43а** циклического сульфата.

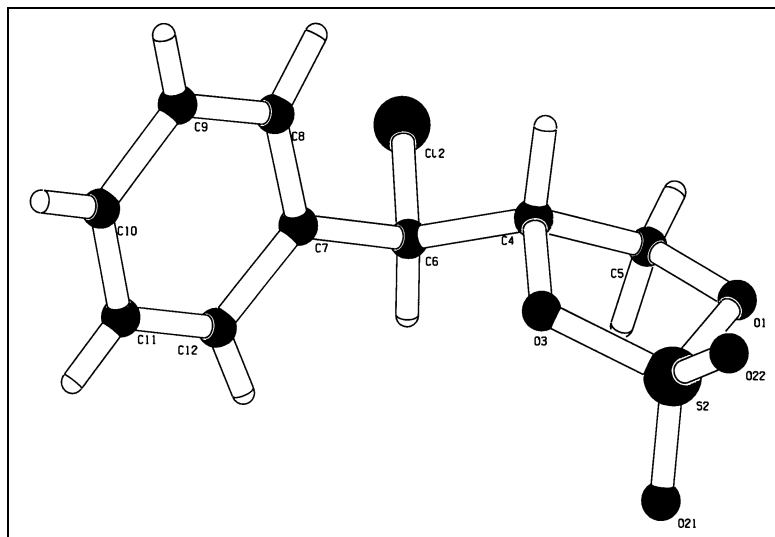


Рис. 2. Геометрия молекулы сульфита **42а** в кристалле.

По данным рентгеноструктурного анализа оба изомера обладают (4*S*)-4-(1*R*)-конфигурацией (рис. 2, 3), следовательно, тезис о сохранении конфигурации центрального и преимущественном обращении терминального атома углерода исходного глицидола находит подтверждение и в этом случае.

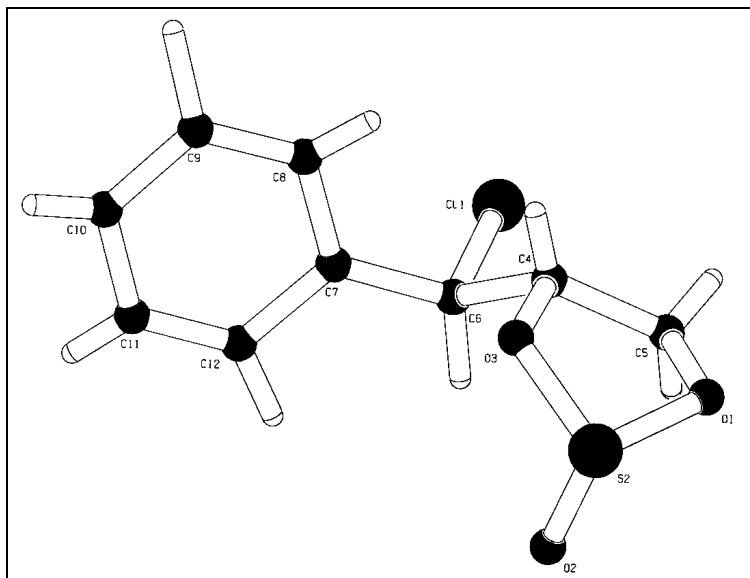


Рис. 3. Геометрия молекулы сульфата **43a** в кристалле.

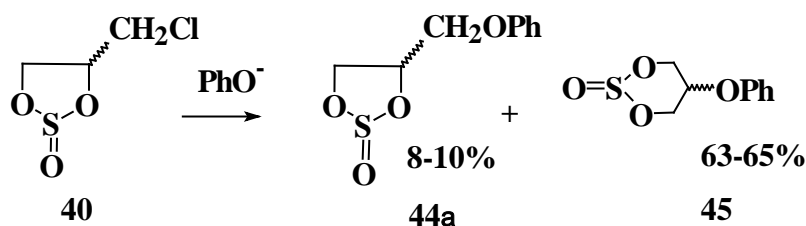
Найденный нами метод получения циклических сульфитов и сульфатов, во-первых, не имеет аналогов, а во-вторых, поскольку сульфитный (сульфатный) цикл выступает синтетическим эквивалентом оксиранового, устанавливает прямую связь между двумя широко технологически освоенными классами эпоксидов: глицидолами и эпихлоргидринами.

2. СИНТЕЗ НЕРАЦЕМИЧЕСКИХ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

2.1. Циклические сульфиты – ключевые интермедиаты в синтезе нерацемических 3-арилоксиаминопропанолов из глицидола

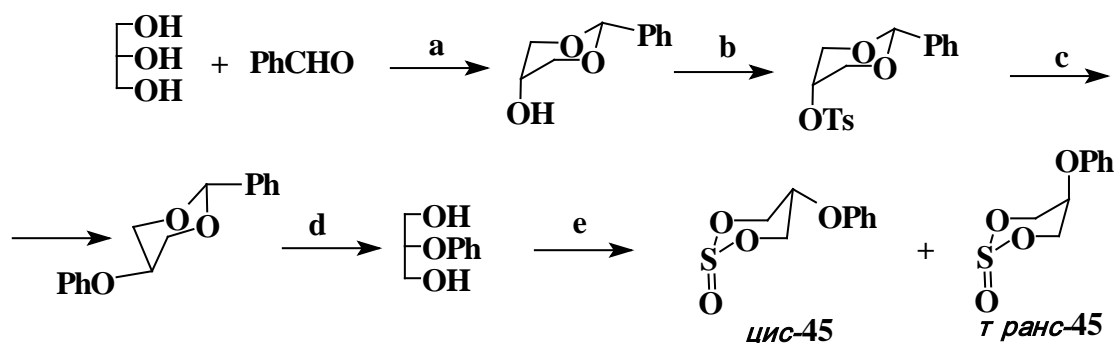
2.1.1. Взаимодействие 2-оксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксатиолонов с фенолятом натрия

Как сообщалось ранее в литературе, взаимодействие сульфита **40** с феноксид-анионом сопровождается перегруппировкой, и основным продуктом реакции является шестичленный циклический сульфит (**45**).



При точном воспроизведении условий описанной реакции, то есть в процессе взаимодействия смеси диастереомеров *rac*-**40** с фенолятом натрия в абсолютном этаноле, симметричный диоксатиан **45** нами вообще не был обнаружен. Основным выделенным веществом (~ 45%) явился *rac*-3-феноксипропан-1,2-диол (**2a**). Кроме того, в сложной смеси продуктов реакции удалось идентифицировать диэтилсульфит (~ 20%), глицидол, фенол, исходный сульфит **40** и следы феноксиметилсульфитов **44a**.

Для устранения возможных сомнений мы синтезировали диастереомерные сульфиты **45** по следующей схеме и подтвердили их строение рентгеноструктурным анализом (рис. 4 и 5):



a) H^+ , $-\text{H}_2\text{O}$; b) $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Cl}$, Py; c) PhOH, KOH/ H_2O , CH_3CN ; d) H^+ , H_2O ; e) SOCl_2 , CH_2Cl_2 .

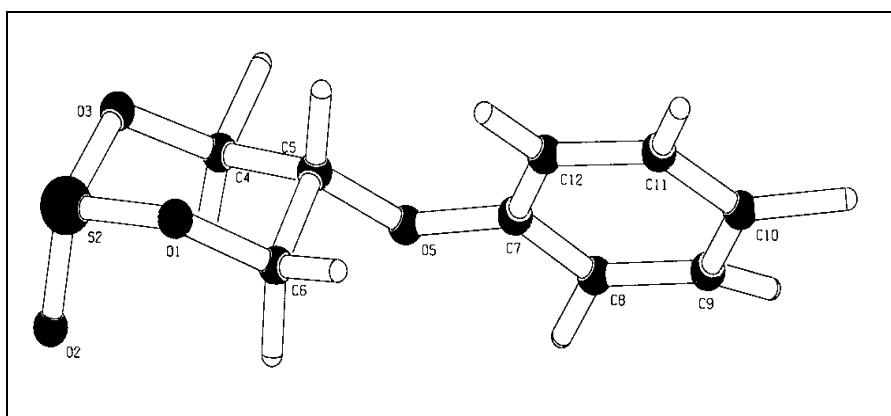


Рис.4. Геометрия молекулы *цис-45* в кристалле.

Оказалось, что каждый по отдельности и в смеси эти феноксидиоксатианы имели характеристики, далекие от приведенных в оригинальной публикации.

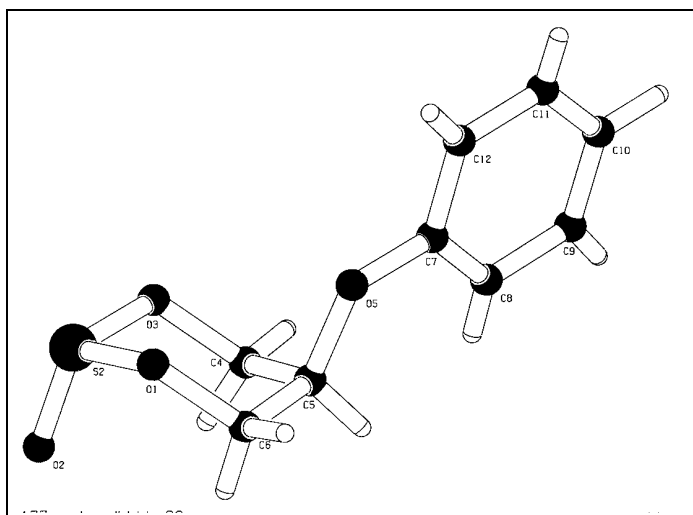
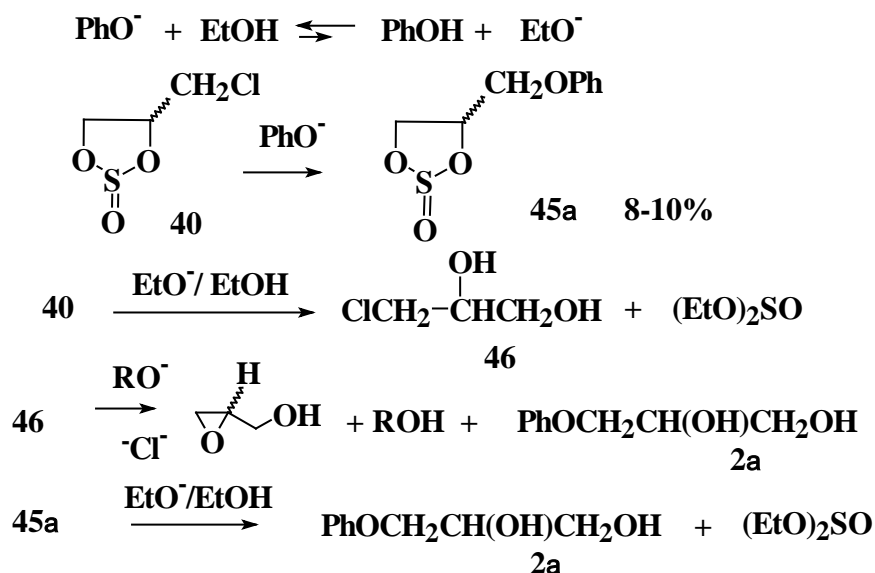


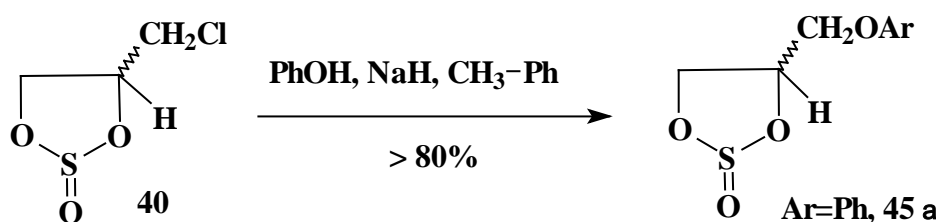
Рис. 5. Геометрия молекулы *транс-45* в кристалле.

Можно заметить, что условия реакции предполагают одновременное наличие в реакционной среде по меньшей мере двух активных нуклеофилов. Более мягкого PhO^- , атакующего преимуще-

ственно атом углерода терминального хлорметильного фрагмента, и более жесткого EtO^- , атакующего атом серы сульфитной части в исходном и вновь образованном циклических сульфитах. По-видимому, в реакционной массе одновременно и последовательно проходят несколько процессов, примерно отражаемых следующей схемой:



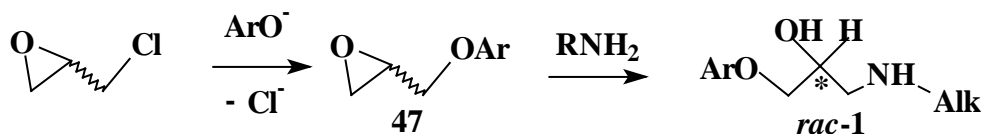
Если же реакцию проводить в апротонных растворителях, тогда нуклеофильное замещение арилоксид-анионами протекает гладко, давая продукты замещения атома хлора с образованием соответствующих арилоксиметилсульфитов **45**, широко востребованных в органическом синтезе:



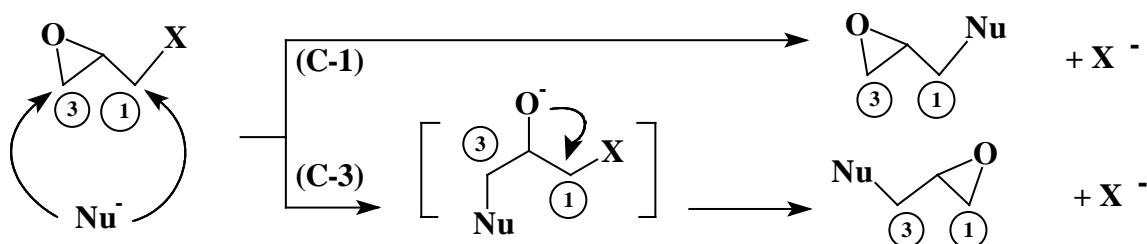
Таким образом, отчетливо прослеживается аналогия между эпихлоргидрином и хлорметилсульфитом.

2.1.2. Новый подход к синтезу рацемических β -адреноблокаторов с использованием циклических сульфитов

Образование рацемических арил- и гетерилглицидиловых эфиров - это первая стадия промышленного производства многих субстанций очень широко применяемой группы лекарственных средств, бета-адреноблокаторов **1**.

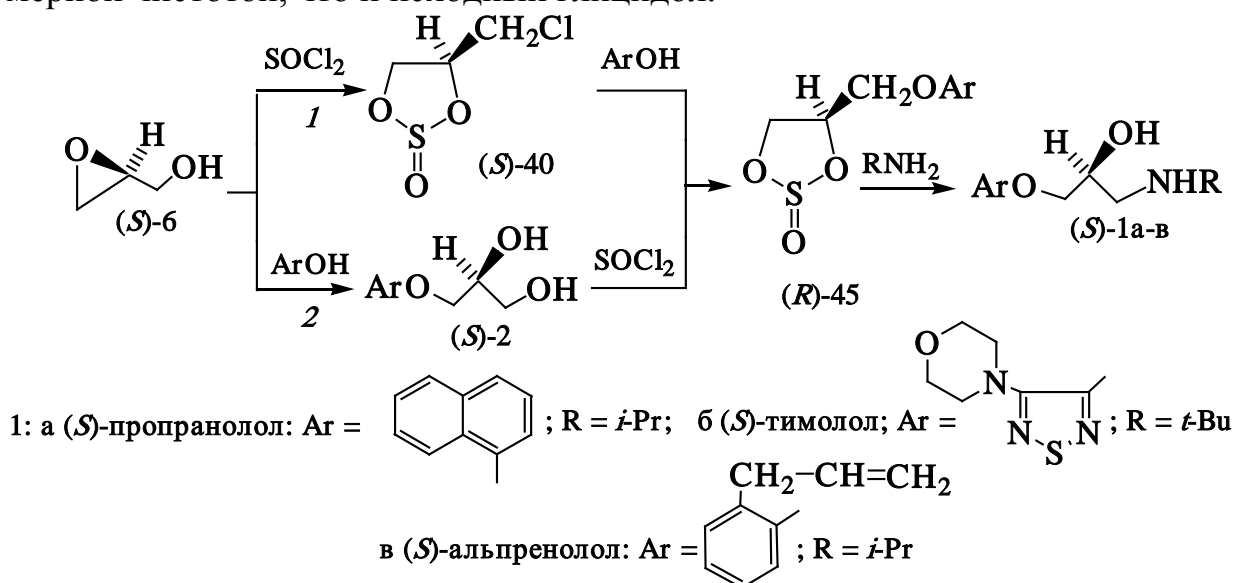


Просто заменить в основном промышленном процессе рацемический эпихлоргидрин скалемическим затруднительно по ряду причин.



Атака нуклеофила, в данном случае, арилоксид-аниона, может осуществляться по всем трем углеродным атомам, причем по терминальным со сравнимыми скоростями. Полученные по обоим механизмам продукты тождественны, но обладают противоположными конфигурациями хирального центра. Избежать такой рацемизации можно, например, используя не сам скалемический эпихлоргидрин, а его синтетические эквиваленты. Поэтому разработка альтернативных синтезов скалемических β -адреноблокаторов идет давно и не завершена.

В синтезе β -адреноблокаторов и структурно родственных соединений циклические сульфиты использовались, в основном, на стадии введения аминогруппы. При этом рацемические арилоксиметилсульфиты **45** получали из соответствующих 3-арилоксипропан-1,2-диолов либо путем переэтерификации диметилсульфита, либо действием на гликоли тионилхлорида. Первая схема синтеза (*S*)-пропранолола таким способом была опубликована в 1993 г. и начиналась с (*R*)-3-бензилоксипропан-1,2-диола. Мы предложили и опробовали на примере трех реальных β -адреноблокаторов, (*S*)-пропранолола, тимолола и альпренолола, собственную схему их получения, стартующую от гораздо более дешевого (*S*)-глицидола. Общий выход скалемического аминокарилоксипропанола, считая на скалемический глицидол, не ниже 70%, причем, из (*S*)-глицидола образуются (*S*)- β -адреноблокаторы с той же энантиомерной чистотой, что и исходный глицидол.



Таким образом, можно сказать, что к скалемическим целевым продуктам приводит энантиоселективный синтез Шарплесса и разработанная нами схема трансформации нерацемического исходного.

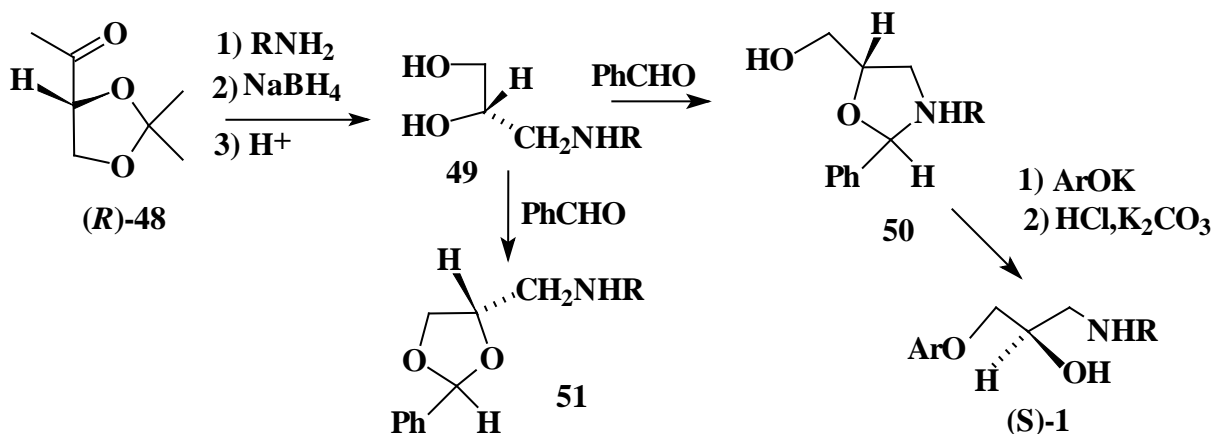
Тот же набор исходных реагентов позволяет получить целевой продукт в другой последовательности стадий, когда фенол сначала присоединяют к глицидолу. Использование катализаторов, таких как изопропилат титана, фтористый цезий или третичные амины, позволяет делать это региоселективно, получая только нужный 3-арилоксипропандиол. Превращение диолов **2** в сульфиты **45** осуществляется практически количественно действием на них одного

эквивалента SOCl_2 в CH_2Cl_2 при охлаждении. Как правило, при этом не требуется связывать выделяющийся HCl , поэтому Et_3N для этих целей мы использовали только в реакции (*S*)-3-[4-(*N*-морфолино)-1,2,5-тиадиазолилокси]-пропан-1,2-диола **26**. Дальнейшее раскрытие сульфитов **45** амином приводит к образованию аминоарилоксипропанолов **1**.

Представленный в настоящей работе метод синтеза арилоксипропанолов **1**, отличающийся по способу получения хлорметилсульфитов **40**, на последующих стадиях близок к традиционно используемому в промышленности методу производства рацемических β -адреноблокаторов из эпихлоргидрина. Однако нуклеофильное замещение арилоксид-анионами атома хлора в хлорметилсульфитах **40** происходит преимущественно (если не исключительно) путем атаки экзоциклического атома углерода. Об этом свидетельствует конфигурация конечных 1-алкиламино-3-арилоксипропан-2-олов **1**. Подчеркнем, что замена эпихлоргидрина на сульфит **40** перекрывает по меньшей мере один из имеющихся каналов рацемизации скалемических конечных продуктов. Таким образом, нами предложена новая схема трансформации глицидола, приводящая к практически полезным биологически активным соединениям.

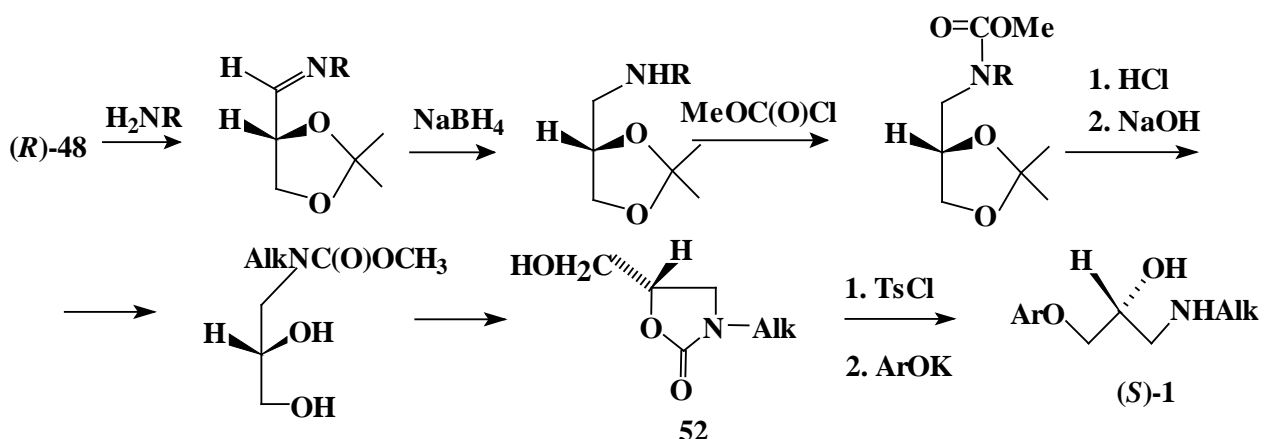
2.2. Синтезы из энантиочистого природного сырья

Традиционными путями получения биологически активных аминоспиртов является использование энантиочистого природного сырья. В аминопропанолах имеется трехуглеродный остов, которому из природных соединений соответствует глицерин, а из хиральных природных объектов - глицериновый альдегид. Поскольку он сам по себе неустойчив, мы получали его защищенную форму (**48**) из *D*-маннита. Далее используя усовершенствованные литературные методики, через промежуточные аминопропандиол (**49**) и оксазолидин (**50**) мы получили тимолол (*S*)-(**16**) высокой энантиомерной чистоты, при этом на стадии введения бензилиденовой защиты наряду с оксазолидином образуется побочный продукт – диоксолан (**51**), который был выделен и охарактеризован.



Проведение синтеза аминоспиртов через промежуточный гидроксиметил-оксазолидинон (**52**) позволило повысить эффективность использования ман-

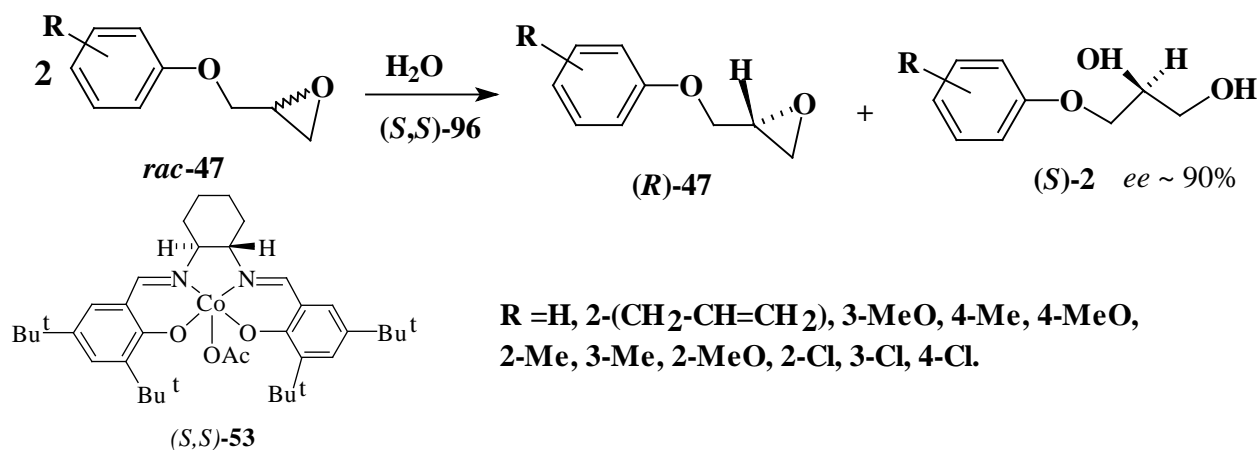
нита и сократить общее число стадий по сравнению с литературными прописями.



Очевидным достоинством этого подхода является высокая энантиомерная чистота целевых продуктов. Однако использование такого полифункционального соединения как маннит, предполагает обязательное применение защитных групп, что увеличивает число стадий. Поэтому в дальнейшем для синтеза энантиочистых C_3 -молекул мы применяли только глицидол и его производные, например арилглицидиловые эфиры, сделав свой выбор в пользу энантиоселективного синтеза. Как говорилось выше, арилглицидиловые эфиры сами могут быть исходными соединениями в получении аминспиртов.

2.3. Энантиоселективные гидролитические реакции кинетического разделения арилглицидиловых эфиров с использованием хиральных salen-комплексов кобальта

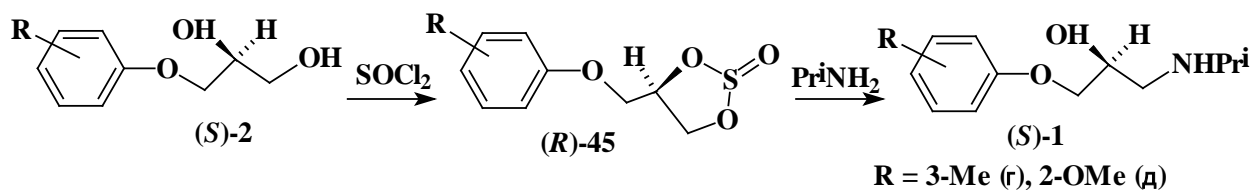
Арилглицидиловые эфиры и арилоксипропандиолы в энантиочистом виде получают путем энантиоселективного частичного гидролиза эфиров глицидола в присутствии хирального salen-комплекса $Co(III)$. В общем виде эта реакция была разработана Э. Якобсеном для терминальных оксиранов. Мы показали ее применимость для широкого набора эфиров глицидола. Реакция протекает энантиоселективно и приводит к смеси скалемических простых эфиров глицидола (**47**) и глицерина (**2**), каждый из которых может быть выделен в индивидуальном виде.



Конфигурация катализатора (**53**) избиралась намеренно для получения (S)-

диолов, так как именно (*S*)-энантиомеры выступают эутомерами как в самом ряду диолов, так и в ряду β -адреноблокаторов, которые могут быть получены на их основе. Мерой энантиомерной чистоты диолов **2** выступала оптическая чистота, контролируемая по литературным данным об удельном вращении соответствующих прототипов. Энантиомерная чистота глицидиловых эфиров **47** определялась с применением дериватизирующих фосфорсодержащих реагентов, а сам анализ проводился методом ЯМР ^{31}P спектроскопии (табл. 3).

Из полученных таким образом диолов (*S*)-**2** ($\text{R} = 3\text{-Me}, 2\text{-OMe}$) мы осуществили синтез двух (*S*)-изомеров зарегистрированных лекарственных средств – толипролола (**1г**) и мопролола (**1д**) по приведенной ниже схеме через промежуточные сульфиты (*R*)-**45**. Оба нерацемических β -адреноблокатора получены с выходом $> 80\%$ и с удовлетворительной энантиомерной чистотой.



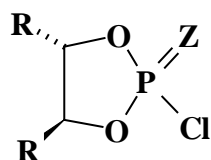
Таким образом, нами предложена схема перехода от рацемических арилглицидиловых эфиров к ряду нерацемических соединений, включающих β -адреноблокаторы.

3. АНАЛИЗ ЭНАНТИОМЕРНОГО СОСТАВА СКАЛЕМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ДЕРИВАТИЗИРУЮЩИХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ РЕАГЕНТОВ МЕТОДОМ ЯМР ^{31}P

3.1. Сравнительный анализ эффективности циклических фосфорных реагентов на основе бутандиола, гидробензоина, эфиров и амидов винной кислоты, 1,1'-бинафтилдиола для анализа хиральных спиртов

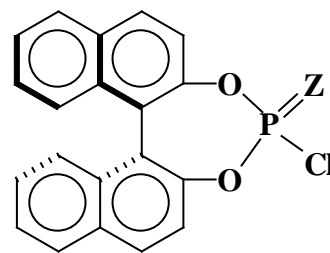
При работе в области энантиоселективных химических процессов остро стоит проблема выбора того или иного метода контроля энантиомерной чистоты хиральных соединений. Наиболее широко для этих целей применяют поляризацию, хроматографию и спектроскопию ЯМР. Преимуществом последнего метода является доступность стандартных спектрометров, а ограничением - необходимость использовать дорогие энантиочистые реагенты. В рамках ЯМР ^1H возникают дополнительные трудности, связанные с малым интервалом изменения шкалы химических сдвигов. Задача сильно облегчается при использовании спектроскопии ЯМР например, на ядрах фосфора.

В качестве аналитических фосфорорганических реагентов мы использовали циклические хлорангидриды фосфора, полученные из 2,3-бутандиола (**54**), гидробензоина (**55**), эфиров и амидов природной винной кислоты (**56**, **57**), 2,2'-дигидрокси-1,1'-бинафталина (бинола) (**58**). 2-Хлор-(4*R*,5*R*)-диметил-2-оксо-1,3,2-диоксафосфофан (**54**, $\text{Z} = \text{O}$) и циклический хлорфосфит на основе сложных эфиров природной винной кислоты (**56**) ранее уже применялись для анализа хиральных спиртов.



R = Me(54), Ph(55), COOEt(56), C(O)NMe 2(57)

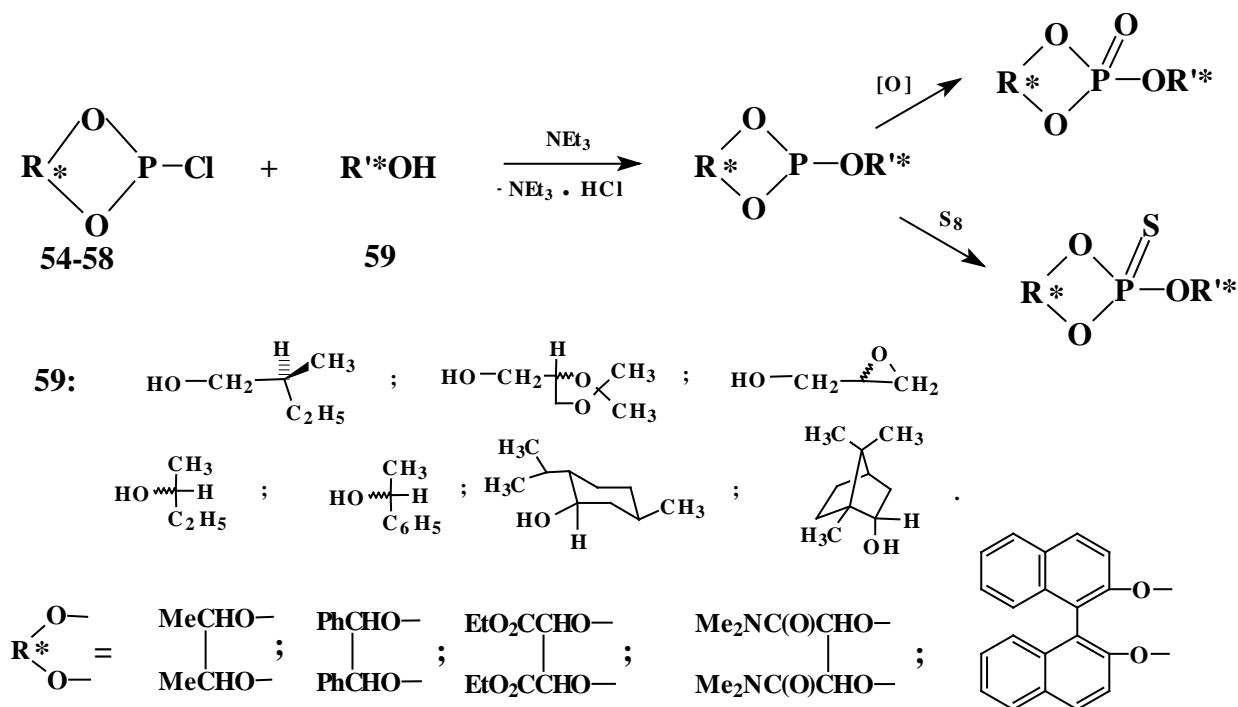
Z = НЭП



58

Мы нашли, что незначительная модификация реагента **56**, а именно использование диметиламида винной кислоты вместо сложного эфира, существенно уменьшает количество нежелательных примесей в анализируемых спектрах. На стадии поиска и оценки эффективности дериватизирующих реагентов мы использовали их в рацемическом виде, а при проведении самого анализа применяли энантиоочищенные реагенты.

Для количественного сравнения эффективности реагентов между собой мы сравнивали средние характеристики диастереомерной дисперсии химического сдвига (ДДХС), полученные на однородном и достаточно большом массиве субстратов, что до наших исследований сделано не было. Для этого мы использовали постоянный круг хиральных спиртов (**59**), включающий три первичных и четыре вторичных:

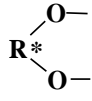
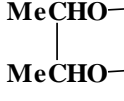
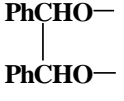
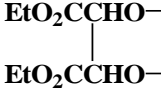
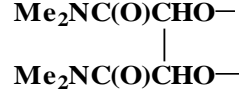
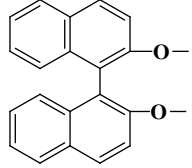


Разница в химических сдвигах, $\Delta\delta^{31}\text{P}$, в диастереомерных фосфитах, полученных по вышеприведенной схеме, как правило, больше, чем в фосфатах и тиофосфатах (табл.1), причем для первичных спиртов эти значения часто были < 0.01 м.д. Поэтому производные P(IV) нежелательно использовать в качестве реагентов для анализа энантиомерного состава.

Сравнительный анализ реагентов P(III), проведенный по данным таблицы 1, показал, что явными лидерами по величине хиральной дискриминации

спиртов являются фосфиты, полученные на основе диметиламида винной кислоты **57** и аксиально хирального 1,1'-бинафтилдиола **58**.

Таблица 1. Диастереомерная дисперсия химического сдвига $\Delta\delta_p$ (м.д.) в диастереомерных фосфитах, фосфатах и тиофосфатах, образующихся по реакции реагентов **54-58** со спиртами **59**.

					
Фосфиты ($\Delta\delta_{cp} = 1.23$)	0.74	0.29	0.58	2.10	2.46
Фосфаты ($\Delta\delta_{cp} = 0.15$)	0.06	0.07	0.10	0.31	0.19
Тиофосфаты ($\Delta\delta_{cp} = 0.18$)	0.10	0.10	0.13	0.24	0.34

С помощью этих реагентов мы определяли энантиомерный состав, например, скалемического глицидола и солей пропанола.

3.2. Региохимия раскрытия монозамещенных оксиранов хлорфосфитами. Анализ энантиомерного состава оксиранов методом ЯМР ^{31}P

До сих пор с помощью фосфорорганических реагентов анализировались соединения с О-Н, S-Н и N-Н функциями. Мы предположили, что диастереомерные фосфиты β -хлоргидринов, образующиеся в результате взаимодействия хиральных хлоридов трехвалентного фосфора с несимметричными оксиранами (**60**), также будут различаться в спектрах ЯМР ^{31}P , и эти различия можно будет использовать для определения энантиомерного состава хиральных эпоксидов. Для этого мы сначала изучили региохимию присоединения хлорфосфитов к оксиранам и показали, что когда реакция протекает с преимущественным образованием β -региоизомера (**61**) (при разрыве связи С-О с терминальным атомом углерода исходная конфигурация углеродного хирального центра не затрагивается), как например, при взаимодействии окиси пропилена и глицидиловых эфиров (табл. 2), то интегральные интенсивности сигналов диастереомерных фосфитов β -региоизомера можно использовать для вычисления энантиомерного избытка. Напротив, абсолютная конфигурация и энантиомерная чистота региоизомерных фосфитов (**62**) зависит от механизма разрыва связи С-О с центральным (вторичным) атомом углерода. Поэтому энантиомерный состав фосфитов **62** не может быть непосредственно использован для оценки энантиомерного состава исходного эпоксида.

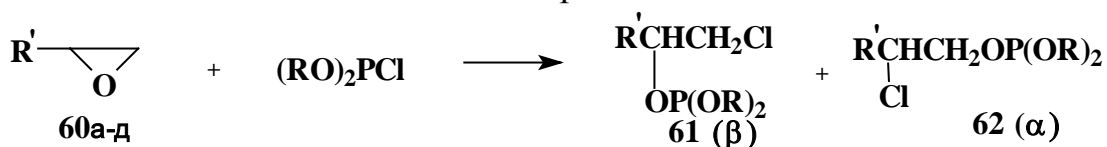
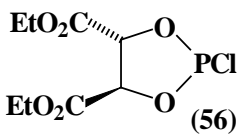
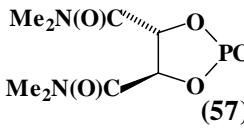
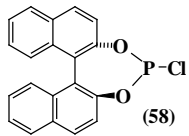



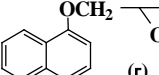

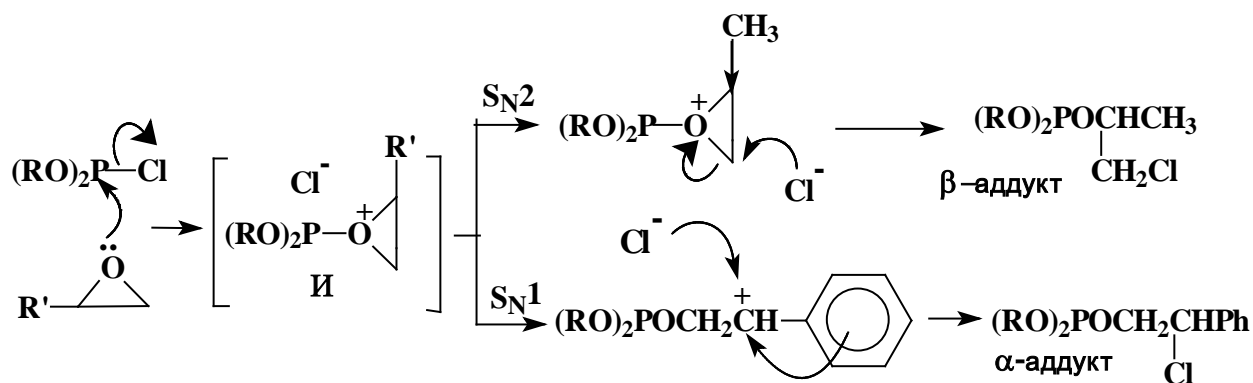


Таблица 2. Относительное содержание региоизомеров (%) и ДДХС ($\Delta\delta^{31}\text{P}$, м.д.) фосфитов (α) и (β), полученных по реакции хиральных хлорфосфитов (**56-58**) и оксиранов (**60а-д**).

Реагент	 (56)		 (57)		 (58)	
Оксиран	α (62)	β (61)	α (62)	β (61)	α (62)	β (61)
CH_3 -  (а)	27 % 0.14	73 % 0.11	11 % ~ 0	89 % 0.69	20 % 0.11	80 % 1.34
C_6H_5 -  (б)	97 % 0.35	3 % 0.34	97 % 0.21	3 % 6.74	~ 100 % 1.02	~ 0 % 6.59
ClCH_2 -  (в)	6 % 0.00	94 % -	-	~ 100 %	-	~ 100 %
 (г)	7 % 0.11	93 % 0.11	22 % 0.00	78 % 0.52	13 % 0.00	87 % 1.91
CH_3COCH_2 -  (д)	26 % 0.44	74 % 0.29	3 % 0.08	97 % 0.60	7 % 0.00	93 % 0.65

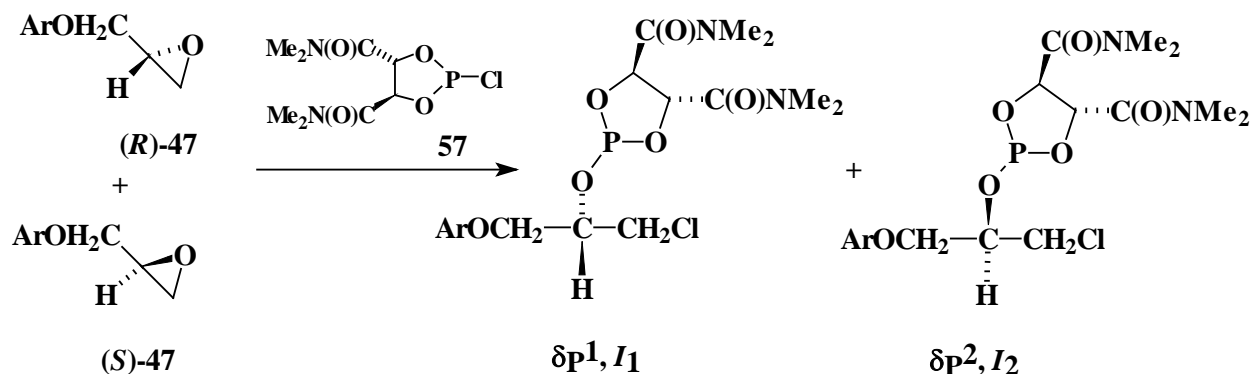
Данные таблицы 2 позволяют ответить на основные вопросы о надежности определения энантиомерного состава хиральных эпоксидов с помощью реагентов типа **56-58**. Как видно из таблицы, взаимодействие хлорфосфитов с монозамещенными оксиранами в целом подчиняется общим закономерностям электрофильных и нуклеофильных процессов. Региохимия раскрытия вероятного интермедиата **И** зависит от природы заместителя R' . Умеренный донорный характер заместителя при эпоксидном цикле (CH_3 , $\sigma_I = -0.05$, $\sigma_R = -0.13$) способствует раскрытию оксирана по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ и обеспечивает преимущественное образование нужного β -региоизомера (атака нуклеофила на несущий бóльший положительный заряд незамещенный атом углерода):



Напротив, слабые σ -акцепторы с подвижной π -электронной системой (Ph , $\sigma_I = 0.1$, $\sigma_R = -0.1$, $\text{CH}_2=\text{CH}$, $\sigma_I = 0.05$, $\sigma_R = -0.01$ и т.п.), с одной стороны, изменяют поляризацию связи $\text{C}-\text{C}$ в оксиране и способствуют образованию α -изомера по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$. С другой стороны, в случае реализации механизма $\text{S}_{\text{N}}1$,

они эффективно стабилизируют смежный карбокатион, что вновь ведет к образованию α -региоизомера. Судя по экспериментальным данным, механизм S_N1 реализуется в случае относительно сильных σ -акцепторных заместителей (CH_2Cl , $\sigma_I = 0.17$ $\sigma_R = -0.02$), однако при этом « α -карбокатион», в отличие от бензильного или аллильного, оказывается суммарно дестабилизированным, и реакция приводит практически нацело к β -региоизомеру. В промежуточных случаях наблюдается промежуточная степень региоселективности, что, по-видимому, связано и с конкуренцией механизмов раскрытия трехчленного цикла.

Арилглицидиловые эфиры, полученные энантиоселективным гидролизом по Якобсену (раздел 2.3), оказалось возможным проанализировать с помощью реагента **57** на основе диметиламида винной кислоты:



На рисунке 6 приведен спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси рацемического (а) и скалемического (б) 2-хлорфенилглицидилового эфира с фосфорным реагентом **57**. Сигналы диастереомерных фосфитов вполне пригодны для интегрирования.

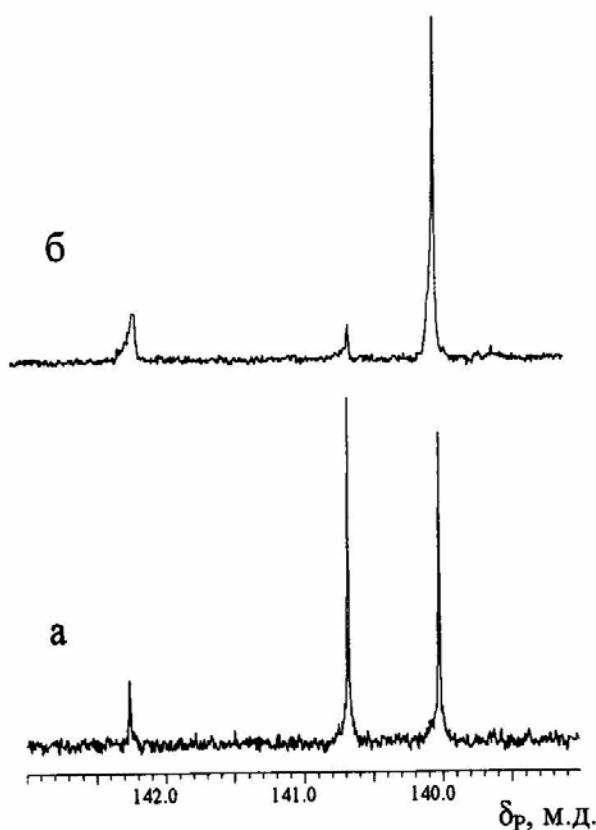


Рис. 6. Спектры ЯМР ^{31}P реакционных смесей после взаимодействия рацемического (а) и скалемического (б) 2-хлорфенилглицидилового эфира с реагентом **57**.

Как видно из таблицы 3, величина $\Delta\delta$ для оксиранов **47** колеблется в интервале 0.10–0.76 м.д. На практике ситуация, когда ДДХС мала, приводит к завышению интегральной интенсивности минорного сигнала (интегрируемого на фоне основного сигнала), и, как следствие, к занижению вычисляемого энантиомерного избытка. Это отражают символы “>” перед вычисленными

на основании интегральных интенсивностей значениями энантиомерного избытка, приведенными в таблице 3. Энантиомерный избыток вычисляли по формуле $ee = (I_1 - I_2)/(I_1 + I_2)$, где I_1 и I_2 – интегральные интенсивности сигналов отдельных диастереомеров.

Таблица 3. Химические сдвиги (δ_p , м.д.), относительные интегральные интенсивности (I) и ДДХС ($\Delta\delta$, м.д.) диастереомерных фосфитов, образующихся из оксиранов **47** с реагентом **57**.

Ar	δ_p (I)	$\Delta\delta$	ee , % (op)
Ph	140.28 (0.06); 140.08 (1.00)	0.20	>89 (92)
2-Allyl-C ₆ H ₄	141.06 (0.55); 140.30 (1.00)	0.76	29
3-MeO-C ₆ H ₄	140.74 (0.03); 140.55 (1.00)	0.19	>94
4-Me-C ₆ H ₄	139.84 (1.00); 139.60 (0.17)	0.24	71
4-MeO-C ₆ H ₄	140.30 (1.00); 140.06 (0.11)	0.24	80
2-Me-C ₆ H ₄	140.94 (0.31); 140.30 (1.00)	0.64	53
2-Me-C ₆ H ₄	140.60 (0.11); 140.50 (1.00)	0.10	>80
2-MeO-C ₆ H ₄	140.43 (1.00); 140.09 (0.06)	0.34	89
2-Cl-C ₆ H ₄	140.53 (0.06); 139.90 (1.00)	0.63	89
3-Cl-C ₆ H ₄	141.80 (0.05); 141.60 (1.00)	0.20	91
4-Cl-C ₆ H ₄	140.20 (0.23); 140.00 (1.00)	0.20	63

В первой строке таблицы 3 приведены данные определения энантиомерного состава фенилглицидилового эфира двумя независимыми методами, поляриметрическим с использованием литературных сведений, и методом ЯМР ^{31}P по описанной методике. Оба значения хорошо согласуются между собой.

Таким образом, предложенный нами метод анализа энантиомерной чистоты монозамещенных эпоксидов методом ЯМР ^{31}P спектроскопии с помощью фосфорорганических дериватизирующих реагентов вполне работоспособен.

4. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАЗДЕЛЕНИЯ РАЦЕМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦИДОЛА

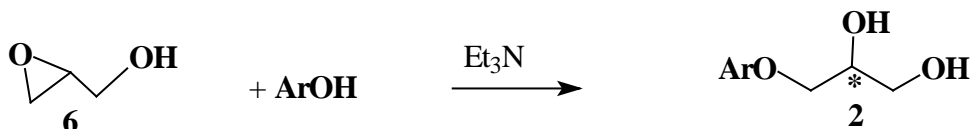
Открытие Луи Пастером спонтанного разделения на энантиомеры соли Митчерлиха имело разнообразные и далеко идущие последствия. Среди них – практическое использование явления спонтанного разделения для эффективного производства энантиомерно индивидуальных соединений.

Однако потенциал методов, использующих спонтанное разделение, ограничен тем, что хиральное соединение, которое должно быть разделено на энантиомеры обязано быть конгломератом. Скудость перечня хиральных соединений, образующих конгломераты, – реальная препона не только для плодотворного практического использования, но также и для теоретического постижения причин спонтанной гомохиральной кристаллизации. Поэтому актуален поиск конгломератов среди относительно простых молекул, особенно обладающих практической важностью.

4.1. Самопроизвольное разделение хиральных производных глицидола на энантиомеры при кристаллизации

4.1.1. Систематический поиск конгломератов и изучение особенностей кристаллизации в ряду 3-арилоксипропан-1,2-диолов

В процессе изучения синтетических подходов к нерацемическим β -адреноблокаторам ряда 1-алкиламино-3-арилокси-2-пропанола мы получили набор 3-арилокси-1,2-пропандиолов **2** по реакции фенолов с глицидолом.



Когда мы имели дело с глицидолом умеренной энантиомерной чистоты, мы обычно получали скалемические арилоксипропандиолы такого же среднего качества. Но во всех случаях хватало обычной процедуры перекристаллизации для того, чтобы получить образцы с высокой энантиомерной чистотой. Такое поведение предполагает, что на тройной фазовой диаграмме растворимости (а также на двойной фазовой диаграмме плавления) зона образования рацемата относительно узка для всего семейства и может сжиматься до нулевой ширины для представителей семейства, образующих конгломераты. Поэтому обязательным (хотя и не единственным) признаком такого типа кристаллизации является более высокая точка плавления скалемических образцов по сравнению с рацемическими. В таблице 4 показаны для сравнения температуры плавления пар скалемический – рацемический образец некоторых диолов. Для восьми исследованных соединений разница ΔT положительна, а для шести это значение достаточно, чтобы предположить образование конгломерата.

Таблица 4. Сводка температур плавления и ИК спектров скалемических и рацемических 3-арилокси-1,2-пропандиолов $\text{ArOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ **2**.

Ar	$T_{\text{пл } scal}, ^\circ\text{C}$	$T_{\text{пл } rac}, ^\circ\text{C}$	$\Delta T_{s-r}, ^\circ\text{C}$	ИК спектр ^a <i>scal</i> - и <i>rac</i> -диол
2-MeC ₆ H ₄	91-92	69-70	22	идентичные
2-MeO-C ₆ H ₄	99	79	20	идентичные
2-Cl-C ₆ H ₄	91-92	71-72	20	похожие
1-Naphthyl	111-112	99-100	12	различные
C ₆ H ₅	62-64	51-53	11	различные
3-Cl-C ₆ H ₄	74-76	64-66	10	различные
2-Allyl-C ₆ H ₄	47-49	43-44	5	различные
4-Cl-C ₆ H ₄	83	80	3	различные
4-MeO-C ₆ H ₄	79-80	80-81	- 1	различные
3-Me-C ₆ H ₄	60-62	67-69	- 7	различные
4-Me-C ₆ H ₄	64-65	73-74	- 9	различные
3-MeO-C ₆ H ₄	41-43	72-73	-31	различные

Примечание: ^a Поликристаллические образцы в таблетках с KBr.

Совпадение ИК спектров для пары рацемического и скалемического поликристаллического образцов хирального вещества (как, например, на рис. 7) является еще одним признаком, указывающим на образование конгломерата. Мы проделали этот тест и результаты также представлены в таблице 4.

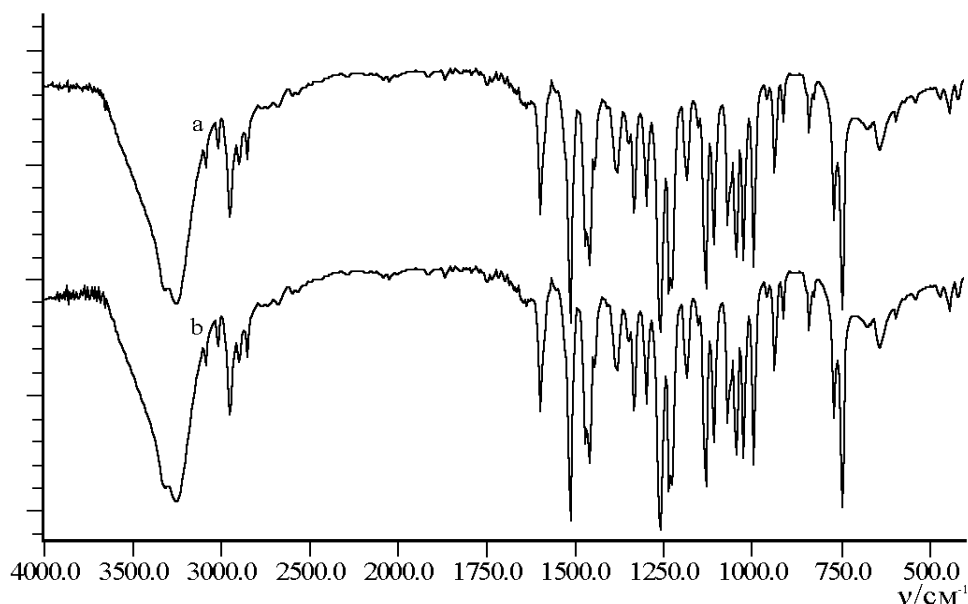


Рис. 7. ИК спектры кристаллических образцов (а) *rac*- и (б) *(S)*-3-(2-метоксифенокси)-пропандиола.

Рентгеноструктурные исследования монокристаллов, отобранных из рацемических образцов первых

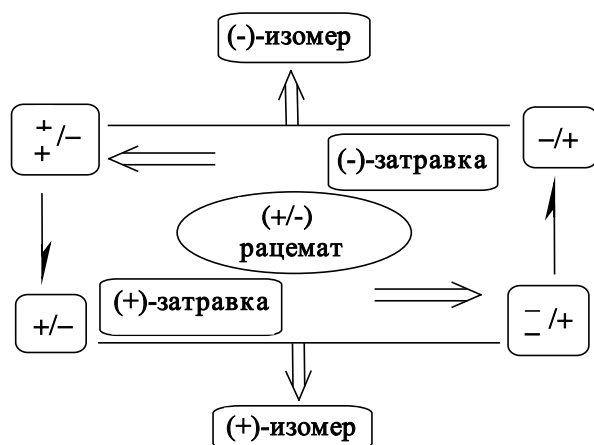
трех из таблицы 4 орто-замещенных фенилоксисоединений, обнаружили, что все они принадлежат к «хиральным» пространственным группам $P2_1$, $P2_12_12_1$ и $P2_12_12_1$, соответственно. Все это можно рассматривать как окончательное доказательство конгломератообразования этих диолов в твердом состоянии.

4.1.2. Разделение на энантиомеры некоторых рацемических 3-арилоксипропан-1,2-диолов методом вовлечения

Ароматические моноэфиры глицерина, как и их карбаматы, представляют собой семейство соединений с высокой биологической активностью. Принадлежащие к их числу орто-крезил- и орто-метоксифенилоксипроизводные являются зарегистрированными лекарственными препаратами, известными под непатентованными названиями мефенезин и гвайфенезин. Имеются указания, что в этом семействе один из энантиомеров *in vivo* более активен, по сравнению с другим или рацематом.

Обнаруженная нами способность мефенезина (**2**, $\text{Ar}=2\text{-MeC}_6\text{H}_4$), гвайфенезина (**2**, $\text{Ar}=2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$) и орто-хлорфеноксипропандиола (**2**, $\text{Ar}=2\text{-ClC}_6\text{H}_4$) к спонтанному разделению при кристаллизации позволила нам разработать способы получения этих соединений в нерацемическом виде из дешевых рацемических субстратов путем их разделения при кристаллизации методом вовлечения. Используя эту методику, мы вносили в пересыщенный раствор рацемического диола, обогащенного одним из энантиомеров, затравку преобладающего энантиомера, по прошествии некоторого времени отфильтровывали урожай скалемического продукта, имеющего ту же конфигурацию, что и внесенная кристаллическая затравка. После этого для восполнения потери отфильтрованных кристаллов, в маточном растворе, обогащенном противопо-

ложным энантиомером, растворяли рацемический субстрат, и снова в пере-



сыщенный раствор вносили энантио-
чистую кристаллическую затравку
преобладающего в растворе энантио-
мера, чтобы получить новый
урожай нерацемических кристаллов
второго энантиомера. Схематически
последовательность этих операций
изображена на рисунке 8.

Рис. 8. Схема разделения рацематов вовлечением.

Двигаясь по этому циклу снова и снова, можно получить любое необходимое количество обоих энантиомеров с минимальными потерями. Условия разделения подбирались нами экспериментально. Разделение успешно протекает в различных органических растворителях, например, в бензоле, четыреххлористом углероде или его смеси с хлористым метиленом, 40% водном этаноле, воде при сильном перемешивании и термостатировании при определенной температуре. Длительность одной операции 30-60 минут. В таблице 5 приведен пример успешного разделения мефенезина методом вовлечения в воде.

Таблица 5. Разделение (*R,S*)-мефенезина при кристаллизации в воде (Условия: 165 мл воды; 0.025 г кристаллов (*R*)- и (*S*)-мефенезина в качестве затравки; температура кристаллизации 33 °C).

№ опер.	Вес доб. (<i>R,S</i>)- диола, (г)	Вес доб. (<i>R</i>)-диола (г)	Время разделе- ния (мин.)	(<i>R</i>)-диол		(<i>S</i>)-диол	
				Выход, г	ор, %	Выход, г	ор, %
1	4.50	0.50	60	0.86	87.7		
2	0.86		40			0.82	86.1
3	0.82		60	0.90	87.3		
4	0.90		40			0.92	86.3
5	0.92		50	1.10	80.9		
6	1.10		30			0.88	86.1
Итого:	9.10	0.50		2.86		2.62	

Повышение оптической чистоты полученных образцов достигается однократной перекристаллизацией. Предлагаемая методика является уникальной для гвайфенезина и мефенезина, поскольку для них были известны лишь биохимические способы кинетического разделения. Используя методику разделения вовлечением гвайфенезина и мефенезина, мы разработали новые схемы получения нерацемических лекарственных средств, в частности, левотензина - β -адреноблокатора, зарегистрированного именно в виде (*S*)-энантиомера. Кроме того, потенциально возможен синтез карбаматов из (*S*)-

энантиомера гвайфенезина, известных как толсерам и метокарбамол, являющихся релаксантами скелетных мышц и спазмолитиками.

4.2. Закономерности организации кристаллических ячеек энантиоочищенных и рацемических солей пропранолола с одноосновными кислотами с высокосимметричными анионами

Обнаружение конгломератов в ряду самих аминокислот и исследование применимости метода вовлечения непосредственно к арилоксипропаноламинам также является актуальной задачей.

В одном из сообщений средствами термического анализа кристаллический гидрохлорид рацемического пропранолола (**1a**·HCl) описан как рацемический конгломерат. Сравнение температур плавления энантиоочищенных (196–198°C) и рацемических (163–164°C) образцов также свидетельствует в пользу этого вывода.

Однако параллельно с термохимическими результатами, существуют данные рентгеноструктурного анализа, согласно которым элементарная кристаллическая ячейка рацемического гидрохлорида принадлежит к ахиральной пространственной группе $P2_1/c$ или $P2_1/n$. Очевидное противоречие термохимических и кристаллографических данных в принципиально важном и имеющем практическое значение вопросе побудило нас исследовать его подробнее. Общий характер диаграммы плавления хирального гидрохлорида (рис. 9) демонстрирует образование рацемического соединения состава 1:1, что согласуется с данными ИК-спектроскопии. Однако область его существования очень узка.

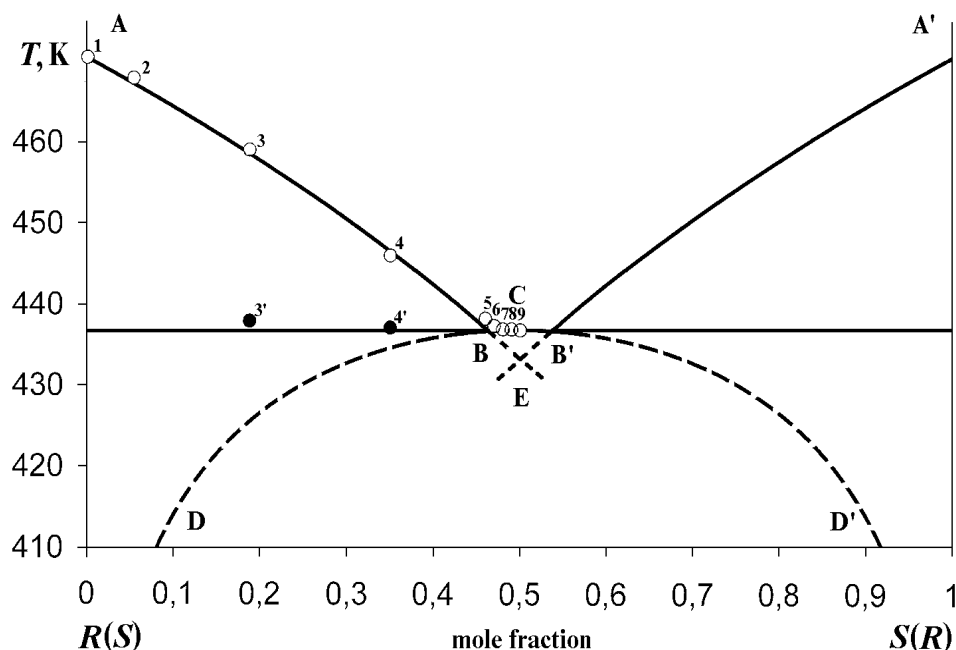


Рис. 9. Рассчитанная по экспериментальным данным теоретическая фазовая диаграмма плавления гидрохлорида пропранолола **1a**·HCl.

Данные рентгеноструктурного анализа показывают, что основной супрамолекулярный мотив в кристаллах гидрохлорида пропранолола - бесконечная стопка, скрепленная сильными кулоновскими взаимодействиями и водород-

ными связями с анионом хлора, - образуется с участием молекул только одной конфигурации (рис. 10).

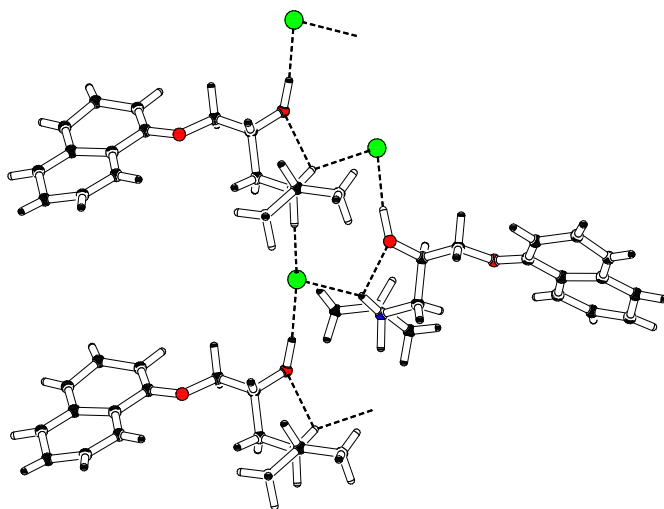
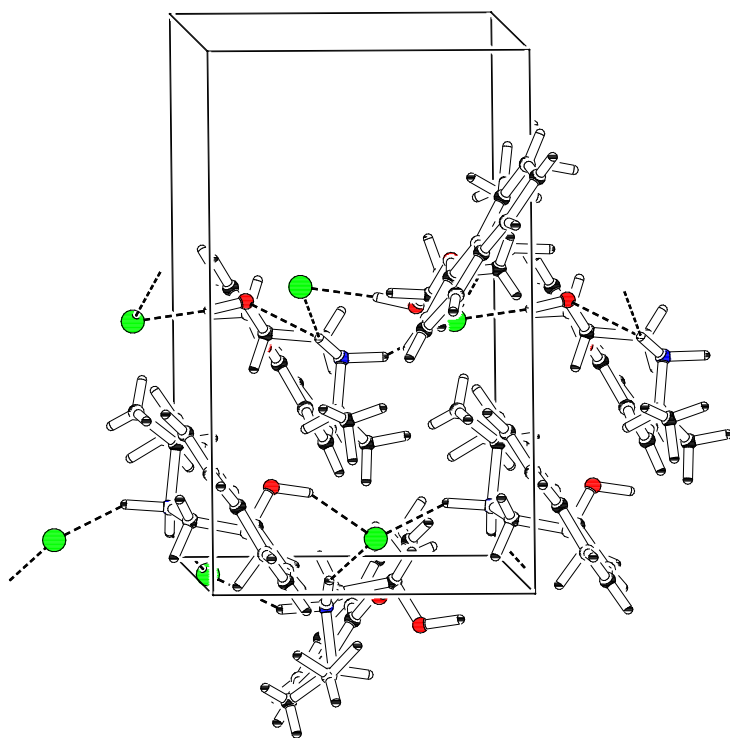


Рис. 10. Гомохиральный супрамолекулярный мотив, формирующийся вдоль винтовой оси 2_1 в кристаллической решетке рацемического гидро- хлорида пропранолола **1a**·HCl (пространственная группа $P 2_1/n$).

со стопками, образованными молекулами с противоположной конфигурацией. Между собой такие стопки связаны только гидрофобными взаимодействиями периферийных нафтильного и изопропильного фрагментов (рис. 11). Иными словами, гидрохлорид пропранолола в кристаллическом состоянии в большой степени разделен на энантиомеры, лишь слабые дисперсионные силы стабилизируют обнаруженное термодинамически рацемическое соединение. Легкий толчок с нужной стороны может привести к формированию энантиоочистой кристаллической решетки.



По симметрии кристаллической ячейки $P 2_1/n$ такие гомохиральные стопки связаны инверсией

Рис. 11. Фрагмент кристаллической решетки рацемического гидрохлорида пропранолола.

По условиям задачи мы не можем менять химическую структуру пропранолола, но можем поменять анион. Обладая одинаковой формой и зарядом, анионы галогенов сильно отличаются по своему ионному кристаллическому радиусу. Мы ожидали, что уменьшение размера аниона приведет к более тесной организации моле-

кулы в пределах гомохиральных супрамолекулярных ансамблей, а, следовательно, к разрыхлению и без того слабых дисперсионных сил, действующих между гетерохиральными ансамблями, а увеличение размеров центрального аниона приведет к противоположным результатам.

Мы синтезировали рацемические и скалемические образцы галоидоводородных солей пропранолола и исследовали их методом рентгеноструктурного анализа; наши предположения полностью подтвердились. Упаковка гидробромида совпала с упаковкой гидрохлорида.

На рисунке 12 изображен фрагмент кристаллической решетки гидрофторида. Элементарная ячейка этого соединения принадлежит к хиральной моноклинной пространственной группе $P2_1$.

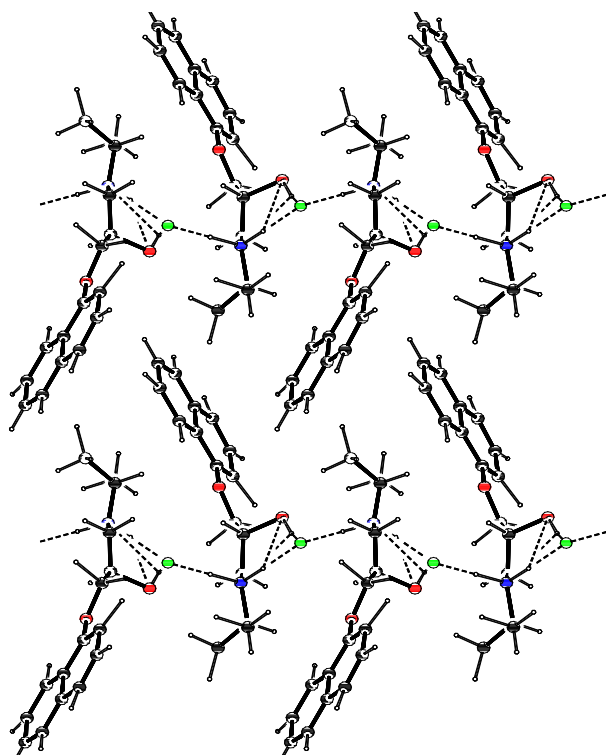


Рис. 12. Кристаллическая упаковка гидрофторида *rac*-пропранолола (*rac*-**1a**·HF). «Хиральная» пространственная группа $P2_1$.

На рисунке виден тот же самый гомохиральный фрагмент упаковки, как и в случае гидрохлорида и гидробромида. Но есть и отличия: в этом случае в монокристалле не содержатся зеркально-подобные фрагменты с противоположной конфигурацией. Следовательно, как и было предсказано

выше, гидрофторид пропранолола кристаллизуется в виде рацемического конгломерата. В нашей практике это первое биологически активное соединение, конгломерат которого был сформирован на базе разумных предположений.

4.2.1. Разделение на энантиомеры рацемического гидрофторида пропранолола методом вовлечения

Обнаруженное нами свойство гидрофторида пропранолола самопроизвольно расщепляться на энантиомеры при кристаллизации позволяет использовать его для разделения рацемического пропранолола на энантиомеры методом вовлечения. Мы разработали такую методику, суть которой заключается в следующем. Сначала рацемический пропранолол-основание **1a** взаимодействием с плавиковой кислотой мы переводили в гидрофторид пропранолола **1a**·HF, который разделяли методом вовлечения. Пример такого разделения

приведен в таблице 6. В качестве затравки при кристаллизации использовался гидрофторид (*R*)-пропранолола с $[\alpha]_D^{20} + 20.0$ (с 0.70, этанол) и гидрофторид (*S*)-пропранолола с $[\alpha]_D^{20} - 19.5$ (с 0.89, этанол). Непосредственно в процессе спонтанного разделения достигается умеренная степень оптической чистоты. Повышение энантиомерной чистоты полученных таким образом нерацемических гидрофторидов (*R*) и (*S*)-пропранолола возможно путем дополнительной перекристаллизации из этанола. Оптимизация условий разделения не проводилась.

Из полученных солей нерацемического гидрофторида пропранолола получали нерацемический пропранолол-основание нейтрализацией щелочью.

Таблица 6. Разделение гидрофотрида (*R,S*)-пропранолола **1a·HF** при кристаллизации в этаноле (32 мл), при 25 °С.

№ опер.	Вес доб. <i>rac</i> - 1a·HF , (г)	Вес затравки (г)	Время раздел. (мин.)	(R)- 1a·HF		(S)- 1a·HF	
				Выход, (г)	$[\alpha]_D^{20}$ (0.8, EtOH)	Выход, (г)	$[\alpha]_D^{20}$ (0.8, EtOH)
1	4.00	0.04 (<i>R</i>)	45	0.60	+8.0		
2	0.56	0.04 (<i>S</i>)	60			0.56	- 9.0
3	0.52	0.04 (<i>R</i>)	60	0.42	+9.6		
4	0.38	0.04 (<i>S</i>)	40			0.40	-9.1
5	0.36	0.04 (<i>R</i>)	40	0.45	+8.0		
6	0.41	0.04 (<i>S</i>)	45			0.58	-8.2
Итого:	6.23	0.12 (<i>R</i>) 0.12 (<i>S</i>)		1.47		1.54	

Важно, что в данном случае для разделения не нужно создавать первоначальный избыток какого-либо энантиомера.

Таким образом, нам впервые удалось провести разделение на энантиомеры лекарственного средства из ряда алкиламиноарилоксипропанолов методом вовлечения при кристаллизации.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработан новый способ получения пятичленных диоксакарбо- и гетероцикланов, заключающийся во взаимодействии активных геминальных дигалогенидов с глицидолами и открывающий новые возможности применения последних в синтезе соединений, содержащих C₃-хиральный фрагмент. Взаимодействие 2,3-эпоксиспиртов с геминальными дихлоридами протекает со строгим сохранением конфигурации атома C-2 и с преимущественным обращением конфигурации атома C-3 исходных спиртов, обладающих центром хиральности при терминальном атоме углерода. Внутримолекулярное раскрытие оксиранового цикла протекает региоселективно с разрывом связи C-O с терминальным атомом углерода.

2. В зависимости от строения и условий процесса хлориды фосфора реагируют с глицидолом с образованием моно- и диглицидиловых эфиров или 4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфоланов. Циклические метил- и фенилфосфониты легко раскрываются хлористым водородом с образованием гидрофосфорильных соединений, участвующих в быстрых вторичных процессах, приводящих к образованию циклических и ациклических фосфонатов и первичных фосфинов. 2-Хлор-1,3,2-диоксафосфоланы способны взаимодействовать с еще одной молекулой глицидола с образованием тетраокса-*стиро*-фосфоранов с Р-Н связью, которые реагируют с эквимольным количеством PCl_3 , регенерируя исходный диоксафосфолановый цикл (при определенных условиях – стереоселективно).
3. Взаимодействие глицидола с галогенквaziфосфониевыми солями приводит к легкому образованию трис-(фторалкокси)-4-бромметил-1,3,2-диоксафосфоланов, в качестве главных, и эпibромгидрина и 2-фторалкокси-2,2(4-бромметилэтилендиокса)-4-бромметил-1,3,2-диоксафосфолана - в качестве побочных продуктов реакции. Галогенфосфораны, содержащие в своем составе глицидильный фрагмент, также претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием диоксафосфолановых производных.
4. Взаимодействие 2,3-эпоксиспиртов с фосгеном протекает вне зависимости от условий реакции и соотношения реагентов с участием только одной гидроксильной группы с последующим внутримолекулярным раскрытием эпоксидного кольца, хемоселективно приводя к 1,3-диоксолан-2-онам (циклическим карбонатам). Оксалилхлорид, реагируя с двумя молями глицидола, дает диглицидилоксалат, а с одним молем глицидола образуются 5-хлорметил-1,4-диоксан-2,3-дионы, труднодоступные другими методами.
5. Предложен новый способ получения циклических сульфитов и сульфатов - ценных синтетических эквивалентов эпоксидов, в особенности - эпихлоргидрина, заключающийся в прямом взаимодействии 2,3-эпоксипропан-1-олов с SOCl_2 или SO_2Cl_2 .
6. В опровержение укоренившихся представлений, проведено селективное замещение нуклеофилами феноксильного ряда атома хлора в экзоциклическом фрагменте 4-хлорметилзамещенных 1,3,2-диоксатиолан-2-оксидов. Разработана гибкая схема получения из нерацемического глицидола нерацемических 1-аминоарилоксипропанолов, в которой целевой продукт получается на заключительной стадии аминолитом 4-арилоксиметил-1,3,2-диоксатиолан-2-оксидов. Последние, в свою очередь, получают взаимодействием глицидола с тионилхлоридом и соответствующим фенолом в прямой или обратной последовательности. По предлагаемой схеме синтезированы (*S*)-изомеры (эутомеры) β -адреноблокаторов пропранолола, тимолола и альprenолола.
7. Разработана схема перехода от рацемических арилглицидиловых эфиров к ряду нерацемических соединений, включая β -адреноблокаторы, такие как (*S*)-толипролол и (*S*)-мопролол, с использованием реакции энантиоселек-

тивного неполного гидролиза названных оксиранов в присутствии хирального Co(salen)-катализатора.

8. Методами ИК-спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, рентгеноструктурного анализа (РСА) изучены скалемические и рацемические образцы глицидил-*n*-толуолсульфоната, ряда арилоксипропандиолов, пропранолола и его гидрогалогенидов. Показано, что рацемические глицидил-*n*-толуолсульфонат, 3-нафтилокси-1,2-пропандиол и пропранолол, кристаллизуясь из расплава или растворов, образуют рацемические соединения. Рацемический гидрохлорид пропранолола образует нестабильное рацемическое соединение. Предсказано и доказано методом РСА образование конгломерата рацемическим гидрофторидом пропранолола.
9. Установлено, что 3-(2-метоксифенокси)-1,2-пропандиол (“гвайфенезин”), 3-(2-метилфенокси)-1,2-пропандиол (“мефенезин”), 3-(2-хлорфенокси)-1,2-пропандиол, рационально выбранные из большого набора синтезированных диолов, кристаллизуются в виде рацемических конгломератов. Разработан и запатентован новый способ разделения рацемических лекарственных средств мефенезин и гвайфенезин на энантиомеры эффективным методом разделения вовлечением при кристаллизации. На основании нового способа разработана простая схема синтеза энантиочистого хирального лекарственного средства группы адреноблокаторов - левотензина.
10. Впервые проведено разделение рацемического лекарственного средства пропранолол на отдельные энантиомеры путем превращения его в гидрофторид и расщеплением последнего методом вовлечения при кристаллизации.
11. Осуществлены дизайн и количественная оценка эффективности дериватизирующих циклических фосфорорганических реагентов для анализа энантиомерного состава хиральных спиртов. Циклические хлорангидриды на основе диметиламида винной кислоты и 1,1'-бинафтилдиола рекомендованы в качестве эффективных и удобных реагентов для анализа энантиомерного состава хиральных Н-активных соединений.
12. Впервые проведен анализ энантиомерного состава монозамещенных оксиранов методом спектроскопии ЯМР ^{31}P с помощью дериватизирующих циклических фосфорорганических реагентов. С этой целью изучена региохимия раскрытия монозамещенных оксиранов монохлорфосфитами и выявлены случаи преимущественного образования региоизомера, в котором имевшийся в исходном оксиране хиральный центр не затрагивается. Показано, что в этих случаях возможно определение энантиомерной чистоты исходного оксирана методом ЯМР ^{31}P .

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Бредихин А.А. (4*S*)-2-Фенил-4-трет-бутиламинометил-1,3-диоксоланы - побочные продукты получения (5*S*)-2-фенил-3-трет-бутил-5-гидроксиметилноксазолидинов / А.А. Бредихин, В.Г. Новикова, З.А. Бредихина // Журн. орган. химии. - 1997. - Т. 33. - № 3. - С. 427-429.
2. Бредихин А.А. Удобный способ синтеза (5*S*)-5-гидроксиметилноксазолидин-2-онов - универсальных предшественников (*S*)- β -адреноблокаторов / А.А. Бредихин, З.А. Бредихина // Журн. орган. химии. - 1997. - Т. 33. - № 4. - С. 591-594.
3. Миронов В.Ф. Галогенквазифосфониевые соли в реакциях с глицидом. Образование 2,2,2-трис(фторалкокси)-4-бромметил-1,3,2-диоксафосфоланов / В.Ф. Миронов, А.А. Бредихин, З.А. Бредихина, В.Г. Новикова, И.В. Коновалова // Журн. общ. химии. - 1997. - Т. 67. - Вып. 8. - С. 1285-1288.
4. Бредихин А.А. Новый аспект фосфорилирования глицидола дихлоридами Р(IV). Тандемное образование 2-*R*-2-оксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфоланов / А.А. Бредихин, С.Н. Лазарев, З.А. Бредихина // Журн. общ. химии. - 1997. - Т. 67. - Вып. 11. - С. 1806-1811.
5. Bredikhin A.A. Some New Aspects of Glycidol Phosphorylation by PCl_3 / A.A. Bredikhin, S.N. Lazarev, Z.A. Bredikhina, V.A. Al'fonsov // Phosphorus, Sulfur, Silicon and Rel. Elements. - 1997. - V.131. - P. 173-182.
6. Бредихин А.А. (4*R*,5*R*)-(N,N-диметиламида)-2-хлор-1,3,2-диоксафосфолан - дешевый, доступный и удобный реагент для определения энантиомерного состава хиральных спиртов методом ЯМР ^{31}P / А.А. Бредихин, Е.И. Струнская, Н.М. Азанчеев, З.А. Бредихина // Изв. АН. Сер. хим. - 1998. - № 1. - С. 171-175.
7. Бредихин А.А. О применении семичленных фосфорных гетероциклов на основе 2,2'-диокси-1,1'-динафтила и 1,4:3,6-диангидро-*D*-маннита для анализа энантиомерного состава хиральных спиртов методом ЯМР ^{31}P / А.А. Бредихин, З.А. Бредихина, Ф.Ф. Нигматзянов // Изв. АН. Сер. хим. - 1998. - № 3. - С. 426-431.
8. Бредихин А.А. Стереохимия 1,3-дигетероциклопентанов. 1. Определение конфигурации 2,4-дизамещенных 1,3-диоксоланов по данным рентгеноструктурного анализа и магнитного резонанса / А.А. Бредихин, В.Г. Новикова, З.А. Бредихина, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов // Журн. общ. химии. - 1998. - Т. 68. - Вып. 11. - С. 1842-1846.
9. Bredikhin A.A. Cyclic (4*S*)-chloromethyl sulfite and sulfate derivatives of (*S*)-glycidol as valuable synthetic equivalents of scalemic epichlorohydrin / A.A. Bredikhin, S.N. Lazarev, A.V. Pashagin, Z.A. Bredikhina // Mendeleev communications. - 1999. - V. 9. - N 6. - P. 236-238.
10. Миронов В.Ф. Особенности внутри- и межмолекулярного взаимодействия 2-(2,3-эпоксипропил)-4,5-бензо-1,3,2-диоксафосфолана с некоторыми галогенидами пентакоординированного фосфора / В.Ф. Миронов, З.А. Бредихина, В.Г. Новикова, А.А. Бредихин, А.И. Коновалов // Журн. общ. химии. - 1999. - Т. 69. - Вып. 7. - С. 1200-1207.

11. Бредихин А.А. Новая реакция глицидолов с хлористым оксалилом и фосгеном - путь к циклическим сложным эфирам / А.А. Бредихин, А.В. Пашагин, Е.И. Струнская, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов, З.А. Бредихина // Изв. АН. Сер. хим. - 1999. - № 11. - С. 2110-2114.
12. Бредихин А.А. Циклические хлорангидриды кислот фосфора на основе хиральных 2,3-бутандиола и дигидробензоина как реагенты для анализа энантиомерного состава хиральных спиртов методом ЯМР ^{31}P / А.А. Бредихин, З.А. Бредихина, Л.М. Гайсина, Е.И. Струнская, Н.М. Азанчеев // Изв. АН. Сер. хим. - 2000, № 2. - С. 308-311.
13. Бредихин А.А. Взаимодействие дихлорфосфинов с глицидолом. Новые данные о превращениях циклических фосфонитов / А.А. Бредихин, С.Н. Лазарев, Ю.Я. Ефремов, Д.Р. Шарафутдинова, З.А. Бредихина // Журн. общ. химии. - 2000. - Т. 70. - Вып. 5. - С. 759-764.
14. Губайдуллин А.Т. Молекулярная структура, абсолютная конфигурация и упаковка молекул в кристаллах трех 1,3,2-оксазолидинонов - универсальных предшественников нерацемических β -адреноблокаторов / А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов, З.А. Бредихина, А.А. Бредихин // Журн. общ. химии. - 2000. - Т. 70. - Вып. 7. - С. 1173-1180.
15. Бредихин А.А. Новый способ синтеза циклических сульфитов и сульфатов взаимодействием оксихлоридов серы с глицидолами / А.А. Бредихин, А.В. Пашагин, З.А. Бредихина, С.Н. Лазарев, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов // Изв. АН. Сер. хим. - 2000. - № 9. - С. 1586-1593.
16. Бредихина З.А. Взаимодействие 4-хлорметил-2-оксо-1,3,2-диоксатиолоанов с фенолятом натрия. Повторное исследование / З.А. Бредихина, А.В. Пашагин, А.А. Бредихин // Изв. АН. Сер. хим. - 2000. - № 10. - С. 1774-1777.
17. Бредихина З.А. Новый подход к синтезу нерацемических 1-алкиламино-3-арилоксипропан-2-олов, относящихся к группе β -адреноблокаторов, с использованием циклических сульфитов / З.А. Бредихина, А.В. Пашагин, Д.В. Савельев, А.А. Бредихин // Изв. АН. Сер. хим. - 2001. - № 3. - С. 417-420.
18. Струнская Е.И. Получение арилоксизамещенных 1,2,5-тиадиазолов по реакции Ульмана / Е.И. Струнская, З.А. Бредихина, Н.М. Азанчеев, А.А. Бредихин // Журн. орган. химии. - 2001. - Т. 37. - № 9. - С. 1395-1399.
19. Бредихина З.А. Циклические сульфиты - ключевые интермедиаты в синтезе 1-алкиламино-3-арилоксипропан-2-олов из глицидола / З.А. Бредихина, Д.В. Савельев, А.А. Бредихин // Журн. орган. химии. - 2002. - Т. 38. - № 2. - С. 233-239.
20. Бредихина З.А. Региохимия раскрытия монозамещенных оксиранов хлорфосфитами. Анализ энантиомерного состава оксиранов методом ЯМР ^{31}P / З.А. Бредихина, В.Г. Новикова, Н.М. Азанчеев, А.А. Бредихин // Журн. общ. химии. - 2002. - Т. 72. - Вып. 8. - С. 1288-1295.
21. Бредихин А.А. Кристаллизация хиральных соединений. 1. Спектроскопическое, термохимическое и кристаллографическое исследование гомохи-

- рального и рацемического глицидил-*n*-толуолсульфоната / А.А. Бредихин, С.Н. Лазарев, З.А. Бредихина, Д.В. Савельев, И.И. Вандюкова, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов // Изв. АН. Сер. хим. -2003.- № 4. - С. 806-811.
22. Бредихин А.А. Кристаллизация хиральных соединений. Сообщение 2. Пропранолол: свободное основание и гидрохлорид / А.А. Бредихин, Д.В. Савельев, З.А. Бредихина, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов // Изв. АН. Сер. хим. - 2003. - № 4. - С. 812-820.
 23. Янилкин В.В. Металлокомплексное электрокаталитическое восстановление 1,1-дигалогенциклопропанов / В.В. Янилкин, Е.И. Струнская, Н.В. Настапова, Н.И. Максимюк, З.А. Бредихина, Д.Р. Шарафутдинова, А.А. Бредихин // Изв. АН. Сер. хим. -2003. - № 4. - С. 876-881.
 24. Bredikhin A.A. Systematic search for conglomerates among glycerol aromatic monoethers: guaifenesin and mephenesin are the cases / A.A. Bredikhin, Z.A. Bredikhina, S.N. Lazarev, D.V. Savel'ev // Menleleev Communications. - 2003. - V. 13. - N 3. - P. 104-105.
 25. Струнская Е.И. Электрохимическое восстановление и окисление 3,4-дизамещенных 1,2,5-тиадиазолов / Е.И. Струнская, В.В. Янилкин, З.А. Бредихина, Н.В. Настапова, В.И. Морозов, Н.И. Максимюк, Д.Р. Шарафутдинова, А.А. Бредихин // Журн. общ. химии. - 2003. - Т. 73. - Вып. 5. - С. 852-861
 26. Лазарев С.Н. Превращения 2-фенил-1,3,2-диоксафосфолана под действием хлороводорода / С.Н. Лазарев, З.А. Бредихина, А.А. Бредихин // Журн. общ. химии. - 2003.- Т. 73. - Вып. 6. - С. 981-985.
 27. Бредихин А.А. Стереохимия 1,3-дигетероцикланов. III. Кристаллическая и молекулярная структура и конформации *цис*- и *транс*-5-фенокси-1,3,2-диоксатиан-2-оксидов / А.А. Бредихин, З.А. Бредихина, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов // Журн. общ. химии. - 2003. - Т. 73. - Вып. 8. - С. 1357-1362.
 28. Настапова Н.В. Электровосстановление фталазинов и 1,2,5-тиадиазолов. Структурные факторы, определяющие раскрытие гетероцикла / Н.В. Настапова, В.В. Янилкин, Р.М. Елисеенкова, В.И. Морозов, Е.И. Струнская, З.А. Бредихина, А.А. Бредихин, Б.И. Бузыкин // Электрохимия. - 2003. -Т.39. - № 11.- С.1304-1319.
 29. Бредихин А.А. Энантиоселективный гидролиз арилглицидиловых эфиров по Якобсену. Анализ энантиомерного состава оксиранов методом ЯМР ³¹P / А.А. Бредихин, Е.И. Струнская, В.Г. Новикова, Н.М. Азанчеев, Д.Р. Шарафутдинова, З.А. Бредихина // Изв. АН. Сер. хим. - 2004. - № 1. - С. 203-208.
 30. Зябликова Т.А. Спектры ЯМР и структура 2-*R*-2-оксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфоланов / Т.А. Зябликова, С.Н. Лазарев, Н.М. Азанчеев, А.В. Ильясов, З.А. Бредихина, А.А. Бредихин // Структура и динамика молекулярных систем. Сборник статей, Ч.2, Йошкар-Ола - Казань - Москва. - 1997. - С. 182-186.

31. Бредихина З.А. Новые аспекты применения оксиранилметанола (глицидола) и его производных в синтезе нерацемических биоактивных соединений / З.А. Бредихина, С.Н. Лазарев, Е.И. Струнская, В.Г. Новикова, А.А. Бредихин // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений, “ Кислород- и серусодержащие гетероциклы” / Под ред. В.Г. Карцева. Москва, IBS PRESS. - 2003. - Том 2. - С. 34-37.
32. Способ разделения на энантиомеры рацемических 3-(2-метоксифенокси)-1,2-пропандиола и 3-(2-метилфенокси)-1,2-пропандиола / А.А. Бредихин, З.А. Бредихина, С.Н. Лазарев, О.Г. Синяшин // Патент РФ № 2213724 (2003). МПК 7 C07C 43/23, 41/34, C07B 57/00 (Б. И. - 2003. - № 28).
33. Способ разделения на энантиомеры рацемического 1-(изопропиламино)-3-(1-нафтилокси)-2-пропанола / А.А. Бредихин, З.А. Бредихина, С.А. Диева, О.Г. Синяшин // Заявка на патент РФ № 2003111186/04(010723), приоритет от 09.04.2003. МПК 7 C07B 57/00, C07C 215/08, 217/16.
34. Bredikhina Z.A. Reaction of Catechol-glycidyl Phosphite with Bromine. Intramolecular Interactions with the Participation of Oxirane Cycle / Z.A. Bredikhina, V.F. Mironov, A.A. Bredikhin, V.G. Novikova, A.I. Konovalov // XI International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds (ICPCP - XI). - Kazan, Russia. - Abstracts. - 1996. - P. 141.
35. Mironov V.F. Tris(fluoroalkoxy)bromo Quasiphosphonium Salts in Reactions with Glycidol. Synthesis of 2,2,2-Tris(fluoroalkoxy)-2-Bromomethyl-1,3,2-Dioxaphospholanes / V.F. Mironov, A.A. Bredikhin, Z.A. Bredikhina, V.G. Novikova, I.V. Konovalova // XI International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds (ICPCP - XI). - Kazan, Russia. - Abstracts. - 1996. - P. 175.
36. Бредихин А.А. Хиральные циклические хлорфосфиты - дешевые, доступные и удобные реагенты для определения энантиомерного состава хиральных спиртов методом ЯМР ^{31}P / А.А. Бредихин, Н.М. Азанчеев, Е.И. Струнская, З.А. Бредихина, А.В. Ильясов // V Всероссийский семинар по спектроскопии ЯМР памяти В.Ф. Быстрова. - Москва. - Материалы семинара. - 1997.- С. 19.
37. Bredikhin A.A. A comparative study of the cyclic chlorophosphites with C_2 -symmetrical organic fragments as the reagents for enantiomeric composition control of the chiral alcohols / A.A. Bredikhin, Z.A. Bredikhina, E.I. Strunskaya, Azancheev N.M.. // XIV International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC - XIV). - Cincinnati, Ohio USA. - Abstracts. - 1998. - P26.
38. Bredikhin A.A. Some new aspects of glycidol phosphorylation / A.A. Bredikhin, S.N. Lazarev, Z.A. Bredikhina, V.A. Al'fonsov // XIV International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC - XIV). - Cincinnati, Ohio USA. - Abstracts. - 1998. - P27.
39. Бредихин А.А. Реакция глицидолов с геминальными хлоридами - новый путь к 1,3-диоксацикланам с 2-карбо- и гетероатомным фрагментом / А.А. Бредихин, З.А. Бредихина, А.В. Пашагин // Международная научная кон-

- ференция «Органический синтез и комбинаторная химия». - Москва, Звенигород. - 1999. - Тезисы докладов. - С. Л-4.
40. Бредихина З.А. Циклические сульфиты - ключевые интермедиаты в синтезе нерацемических β -адреноблокаторов из (S)-глицидола / З.А. Бредихина, А.В. Пашагин, А.А. Бредихин // XX Всероссийская конференция по химии и технологии органических соединений серы. - Казань, 18-23 октября 1999г. - Тезисы докладов. - С. 204.
 41. Bredikhin A.A. A comparative study of the cyclic chlorophosphites with C₂-symmetrical organic fragments as the reagents for enantiomeric composition control of the chiral alcohols / A.A. Bredikhin, Z.A. Bredikhina, E.I. Strunskaya, N.M. Azancheev // Phosphorus, Sulfur, Silicon and Rel. Elements. - 1999. - V.147. - P. [1309]/481.
 42. Bredikhin A.A. Some new aspects of HCl-induced cyclic phosphonites transformation / A.A. Bredikhin, S.N. Lazarev, Z.A. Bredikhina // XVth International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC 15). - Sendai, Japan, July 29 - August 3, 2001. - Program and abstracts. PA052. - P. 160.
 43. Bredikhin A.A. The first example of chiral oxiranes enantiomeric composition control with the use of chiral cyclic chlorophosphites / A.A. Bredikhin, Z.A. Bredikhina, V.G. Novikova // XVth International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC 15). - Sendai, Japan, July 29 - August 3, 2001. - Program and abstracts. PA053. - P. 161.
 44. Струнская Е.И. Синтез и электрохимическое поведение 3-арилокси-4-(N-морфолино)-1,2,5-тиадиазолов / Е.И. Струнская, А.А. Бредихин, З.А. Бредихина, В.В. Янилкин // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Под ред. В.Г. Карцева и Г.А. Толстикова. "Москва, Иридиум-пресс". - 2001. - Том 2. - С. 293.
 45. Nastapova N.V. Conversions of nitrogen-containing heterocycles induced by electron transfer / N.V. Nastapova, V.V. Yanilkin, V.I. Morozov, R.M. Eliseenkova, Z.A. Bredikhina, A.A. Bredikhin, B.I. Buzykin // 201-st Meeting of the Electrochemical Society. May 12-17, 2002.- Philadelphia, PA, USA. Philadelphia meeting abstracts volume 2002-1. - Abstract No. 1259.
 46. Бредихин А.А. Новый подход к циклическим сульфитам - ключевым интермедиатам в синтезе скалемических 1-амино-3-арилоксипропан-2-олов / А.А. Бредихин, З.А. Бредихина, Д.В. Савельев // 4-й Международный симпозиум по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (ISPM-IV). - Сборник научных трудов. - Санкт-Петербург. - 2002. - С. 23.
 47. Bredikhin A.A. Cyclic sulfites as the key intermediates in the nonracemic β -blockers synthesis / A.A. Bredikhin, Z.A. Bredikhina, D.V. Saveljev // 20th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur. July 14-19, 2002. - Northern Arizona University, Flagstaff, Arizona, U.S.A. - Book of Abstracts. - OB7.

48. Бредихин А.А Кристаллизация хиральных соединений – ключ к разделению рацематов. Формирование конгломератов в рядах диолов и аминокиспиртов / А.А. Бредихин, З.А. Бредихина, С.Н. Лазарев, Д.В. Савельев, И.А. Литвинов // XVII Менделевский съезд по общей и прикладной химии. 21-26 сентября, 2003 г. - Казань. Тезисы докладов. - Достижения и перспективы химической науки, ч. 1. - С. 150.
49. Bredikhin A.A. Two successful route to the conglomerate-forming bioactive compounds: systematic search and pointed modifications / A.A. Bredikhin, Z.A. Bredikhina, I.A. Litvinov // 15th International Symposium on Chirality (ISCD-15). October 20-23, 2003. -Shizuoka, Japan. - Abstracts, OA-03. -P. 76.
50. Bredikhin A.A. Some new approaches to nonracemic β -adrenoblokors / A.A. Bredikhin, Z.A. Bredikhina, E.I. Strunskaya, S.N. Lazarev // 15th International Symposium on Chirality (ISCD-15). October 20-23, 2003. -Shizuoka, Japan. - Abstracts, PA-45. - P. 156.